



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-42765457-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-42765457-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELJANZ – XELJANZ XR / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 MG - TOFACITINIB (COMO CITRATO) 11 MG; aprobado por Certificado N° 57.134.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XELJANZ – XELJANZ XR / TOFACITINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA, TOFACITINIB (COMO CITRATO) 5 MG - TOFACITINIB (COMO CITRATO) 11 MG; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: XELJANZ: IF-2021-01253821-APN-DERM#ANMAT – XELJANZ XR: IF-2021-01253310-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: XELJANZ: IF-2021-01253074-APN-DERM#ANMAT – XELJANZ XR: IF-2021-01254099-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.134, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-42765457-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

XELJANZ TOFACITINIB 5 mg Comprimidos recubiertos "CONSULTE A SU MÉDICO"

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Composición

Cada comprimido recubierto de XELJANZ contiene: Tofacitinib (como citrato) 5 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry II blanco.

¿Qué es lo más importante que yo debería saber acerca de XELJANZ-Tofacitinib?

No tome XELJANZ-Tofacitinib:

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver Composición)
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)
- si está embarazada o en período de lactancia

Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

XELJANZ-Tofacitinib puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

1- Infecciones serias:

XELJANZ-Tofacitinib es un medicamento que afecta el sistema inmunitario.

XELJANZ-Tofacitinib puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Algunas personas pueden contraer infecciones serias mientras toman XELJANZ-Tofacitinib, como tuberculosis e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden esparcir por todo el organismo.

Algunas personas murieron debido a estas infecciones.

- Su médico debe realizarle una prueba de detección de tuberculosis antes de iniciar y durante el tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib.
- Su médico debe controlarlo atentamente para detectar signos y síntomas de infección por tuberculosis durante el tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib.

No debe empezar a tomar XELJANZ-Tofacitinib si tiene algún tipo de infección salvo que su médico le diga que está bien que lo haga. Puede tener un riesgo mayor de presentar Herpes zóster.

Las personas que toman dosis altas (10 mg dos veces al día) de XELJANZ–Tofacitinib tienen un riesgo mayor de generar infecciones serias y herpes.

Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib debe informarle a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene síntomas de infección, como:
 - Fiebre, sudoración, o escalofríos;
 - Dolor muscular;
 - Tos;
 - Dificultad para respirar;
 - Expectoración de flemas amarillentas, verdosas o con sangre
 - Pérdida de peso;
 - Sensación de calor en la piel, enrojecimiento, dolor cutáneo o ampollas en el cuerpo;
 - Diarrea o dolor en el estómago;
 - Sensación de ardor al orinar o necesidad de orinar con más frecuencia de lo normal;
 - Sensación de mucho cansancio.
- Está recibiendo tratamiento por una infección.
- Contrae muchas infecciones o tiene infecciones que regresan continuamente.
- Tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas afecciones tienen más probabilidades de contraer infecciones.
- Tiene tuberculosis, o ha estado en contacto directo con alguien que tiene tuberculosis.
- Tiene o tuvo hepatitis B o C.

Después de iniciar el tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib, llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de infección. XELJANZ-Tofacitinib puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o empeorar una infección que Ud. tenga.

2- Mayor riesgo de muerte en personas de 50 años de edad y mayores con Artritis Reumatoidea que tienen al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y que están tomando una dosis más alta que la recomendada de XELJANZ-Tofacitinib:

La dosis recomendada para pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica es XELJANZ – Tofacitinib 5 mg dos veces al día.

3- Cáncer y problemas del sistema inmunitario:

XELJANZ-Tofacitinib puede aumentar su riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona su sistema inmunitario.

- Los pacientes que toman XELJANZ-Tofacitinib pueden presentar linfoma y otros tipos de cáncer, incluido cáncer de piel. Las personas que toman dosis altas (10 mg dos veces al día) de XELJANZ – Tofacitinib tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de piel. Debe informar a su médico si tuvo algún tipo de cáncer.
- Algunas personas que tomaron XELJANZ-Tofacitinib con otros medicamentos indicados para evitar el rechazo de órgano después de un trasplante renal tuvieron problemas con el crecimiento descontrolado de glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus Epstein Barr).

4- Coágulos de sangre en los pulmones

Los coágulos de sangre en los pulmones (embolismo pulmonar, EP), en las venas de la piernas (trombosis venosa profunda) y arterias (trombosis arterial) han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con Artritis Reumatoidea de 50 años de edad o mayores que tienen al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (CV) y toman una dosis más alta que la recomendada de XELJANZ - Tofacitinib. La dosis recomendada para pacientes con artritis

reumatoidea y artritis psoriásica es XELJANZ – Tofacitinib 5 mg dos veces al día. También se han producido coágulos de sangre en los pulmones en pacientes con colitis ulcerosa. Algunas personas han muerto por estos coágulos de sangre.

- Deje de tomar XELJANZ e informe de inmediato a su médico si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como falta de aliento repentino o dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o en el brazo.

5- Úlceras o perforaciones en el estómago o intestino.

- Debe informarle a su médico si tuvo diverticulitis (inflamación de partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o intestino. Algunas personas que toman XELJANZ-Tofacitinib pueden presentar úlceras en el estómago o el intestino. Esto sucede con mayor frecuencia en personas que también toman antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides o metotrexato.
- Debe informarle a su médico de inmediato si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparecen, y algún cambio en los hábitos intestinales.

6- Reacciones Alérgicas

- Los síntomas como hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o urticaria (ronchas en la piel que a menudo causan picazón), pueden significar que está teniendo una reacción alérgica en pacientes que toman XELJANZ-Tofacitinib. Algunas de estas reacciones fueron graves. Si se produce cualquiera de estos síntomas mientras toma XELJANZ-Tofacitinib, deje de tomar XELJANZ-Tofacitinib y llame a su médico de inmediato.

7- Cambios en determinados resultados de los análisis de laboratorio clínico.

Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de que empiece a recibir XELJANZ-Tofacitinib y mientras recibe XELJANZ-Tofacitinib a fin de controlar la aparición de los siguientes efectos secundarios:

- Cambios en los recuentos de linfocitos. Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.
- Recuentos bajos de neutrófilos. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos. Esto podría significar que tiene anemia, que lo hace sentir débil y cansado.

Su médico debe controlar de manera rutinaria determinadas pruebas hepáticas.

No debe recibir XELJANZ-Tofacitinib si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos o glóbulos rojos son demasiado bajos o si los valores de sus pruebas hepáticas son demasiado altos.

Su médico puede interrumpir su tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib por un tiempo si es necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También podría tener cambios en otros análisis clínicos, como sus niveles de colesterol en sangre. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar sus niveles de colesterol entre 4 y 8 semanas después de que haya empezado a recibir XELJANZ-Tofacitinib y luego, según sea necesario. Es importante tener niveles de colesterol normales para mantener la buena salud del corazón.

Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.

QUE ES XELJANZ – Tofacitinib y PARA QUE SE UTILIZA

XELJANZ-Tofacitinib es un medicamento de venta bajo receta archivada, denominado inhibidor de la kinasa Janus (JAK).

XELJANZ-Tofacitinib - es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa en quienes el metotrexato no fue eficaz o no ha sido tolerado.

XELJANZ–Tofacitinib - es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis psoriásica en quienes el metotrexato o medicamentos similares denominados antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARDS por sus siglas en inglés) no fueron eficaces o no fueron tolerados.

XELJANZ-Tofacitinib es un medicamento utilizado para tratar adultos con Colitis Ulcerosa activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Se desconoce si XELJANZ-Tofacitinib es seguro y eficaz en personas con hepatitis B o C.

XELJANZ–Tofacitinib no se recomienda para personas con problemas hepáticos graves.

Se desconoce si XELJANZ-Tofacitinib es seguro y efectivo en niños .

ANTES DE USAR XELJANZ-Tofacitinib

Antes de comenzar a tomar XELJANZ-Tofacitinib, indique a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- Tiene una infección. Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.
- Tuvo historial de coágulos de sangre en las venas de sus piernas, brazos o pulmones, o coágulos en las arterias
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales.
- Tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) o si le diagnosticaron diverticulitis o úlceras en el estómago o intestino.
- Ha tenido una reacción a tofacitinib o a alguno de los componentes de XELJANZ-Tofacitinib.
Recibió una vacuna recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Las personas que toman XELJANZ-Tofacitinib no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados.
- Las personas que toman XELJANZ-Tofacitinib pueden recibir vacunas que nos sean a virus vivos atenuados.
- Piensa quedar embarazada o está embarazada. XELJANZ–Tofacitinib puede afectar la fertilidad de las mujeres. Se desconoce si es reversible luego de tomar XELJANZ–Tofacitinib. Se desconoce si XELJANZ-Tofacitinib puede causarle daño al feto.
- Piensa amamantar o está en período de lactancia. Ud. y su médico deben decidir si tomará XELJANZ-Tofacitinib o amamantará. No debe hacer las dos cosas. Luego de detener el tratamiento con XELJANZ–Tofacitinib, no comenzar a amamantar hasta 18 horas luego de su última dosis de XELJANZ–Tofacitinib.

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta bajo receta, los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. XELJANZ-Tofacitinib y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y provocar efectos secundarios.

Debe informarle a su médico si usa los siguientes medicamentos, en particular:

- Cualquier otro medicamento para tratar la artritis reumatoidea, la artritis psoriásica o la colitis ulcerosa. No debe tomar tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab, vedolizumab, azatioprina, ciclosporina ni otros medicamentos inmunosupresores mientras tome XELJANZ-Tofacitinib. Si toma XELJANZ-Tofacitinib con estos medicamentos, puede aumentar su riesgo de contraer infecciones.
- Medicamentos que afectan el funcionamiento de determinadas enzimas hepáticas. Consulte a su médico si no está seguro de que su medicamento sea uno de los anteriores.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico o al farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

COMO USAR XELJANZ-TOFACITINIB

Tome XELJANZ-Tofacitinib exactamente como se lo indique su médico.

- Tome XELJANZ-Tofacitinib dos veces al día, con o sin alimentos.
- Para el tratamiento de Artritis psoriásica, tome XELJANZ-Tofacitinib en combinación con metotrexato, sulfasalazina o leflunomida, de acuerdo a las indicaciones de su médico.
- Si toma más comprimidos de los que debe, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

EFFECTOS INDESEABLES

XELJANZ-Tofacitinib puede causar efectos secundarios serios, incluidos:

- Activación de la infección por el virus de la hepatitis B o C en personas que transportan el virus en la sangre. Si es portador del virus de la hepatitis B o C (virus que afectan el hígado), el virus se puede activar mientras usa XELJANZ-Tofacitinib. Su médico puede realizarle análisis de sangre antes de que empiece a tomar XELJANZ-Tofacitinib y durante el tratamiento con XELJANZ-Tofacitinib.

Debe informar a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por el virus de la hepatitis B o C:

- Sensación de cansancio;
- Aspecto amarillento de la piel o los ojos;
- Poco apetito o falta de apetito;
- Vómitos;
- Heces color arcilla;
- Fiebre;
- Escalofríos;
- Malestar estomacal;
- Dolor muscular;
- Orina oscura;
- Erupción cutánea.

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ-Tofacitinib en pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias altas (resfrío común, infecciones sinusales);
- Cefalea;
- Diarrea;
- Congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis)
- Presión alta

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ-Tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa incluyen:

- Congestión nasal, dolor de garganta, secreción nasal (nasofaringitis)
- Aumento de los niveles de colesterol
- Dolor de cabeza
- Infecciones de las vías respiratorias altas (resfrío común, infecciones sinusales)
- Aumento de los niveles de enzimas del músculo
- Erupción
- Diarrea
- Herpes zoster

Indique a su médico si presenta cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XELJANZ-Tofacitinib. Para más información, pregunte a su

médico.

PRESENTACIONES

XELJANZ-Tofacitinib se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento es libre de gluten

Este medicamento contiene lactosa

Información general sobre la administración segura y efectiva de XELJANZ-Tofacitinib.

En ocasiones los medicamentos son recetados para otros fines que los indicados en el prospecto para el paciente. No consuma XELJANZ-Tofacitinib para una afección para la cual no fue recetado. No les dé XELJANZ-Tofacitinib a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.134

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Acondicionado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Procedencia: Puerto Rico y/o Bélgica.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Fecha última revisión: _____

LPD: 31/Ene/2020



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-42765457- PFIZER -Inf pacientes XELJANZ - Certificado N57.134

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.06 16:00:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 16:00:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XELJANZ XR TOFACITINIB 11 mg Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de XELJANZ XR contiene:

Tofacitinib (como citrato)	11 mg
Sorbitol	152,229 mg
Hidroxietilcelulosa	16 mg
Copovidona	12 mg
Estearato de Magnesio	2 mg
Acetato de celulosa	10,440 mg
Hidroxipropilcelulosa	6,960 mg
Opadry Rosa	8 mg
Opacode Negro	0,1 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

XELJANZ XR es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés). Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea (AR)

XELJANZ XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato (MTX). Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés).

Artritis Psoriásica (APs)

XELJANZ XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerosa (CU)

XELJANZ XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de XELJANZ XR (tofacitinib) en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

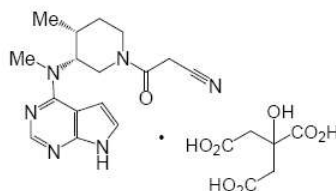
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

XELJANZ XR (tofacitinib) es la sal de citrato de tofacitinib, un inhibidor de las JAK.

El citrato de tofacitinib es un polvo blanco a blanquecino con los siguientes nombres químicos: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-β-oxo-1-piperidinapropenenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropenenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de tofacitinib en agua es 2,9 mg/mL. El citrato de tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAK, previniendo la fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten citocinas realizando una señalización a través de emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones de JAK2/JAK2 con IC_{50} de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

Farmacodinamia

El tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se resuelven después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis. Después del tratamiento de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de XELJANZ (tofacitinib) no cambian completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética. Se observaron cambios similares en células T, células B y CRP en suero en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas totales en suero no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

Farmacocinética

Tras la administración oral de XELJANZ XR (tofacitinib), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 4 horas, la vida media de eliminación es alrededor de 6 a 8 horas. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración una vez al día.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de XELJANZ XR (tofacitinib) luego de varias dosis orales

Parámetros Farmacocinéticos ^a (CV%)	XELJANZ XR
Dosificación	11 mg una vez al día
ABC ₂₄ (ng.hr/mL)	269,0 (18)
C _{max} (ng/mL)	38,2 (15)
C _{min} (ng/mL)	1,07 (69)

T _{max} (horas)	4,0 (3,0 a 4,0)
--------------------------	-----------------

^aLos valores representan la media geométrica, excepto T_{max}, para la cual se muestra la mediana (rango).

Abreviaturas: ABC₂₄ = área bajo la curva de tiempo de concentración de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min} = concentración plasmática mínima; T_{max} = tiempo hasta C_{max}; CV = Coeficiente de variación.

Absorción

La administración concomitante de XELJANZ XR (tofacitinib) con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el ABC mientras que la C_{max} se vio aumentada en un 27% el T_{max} se extendió aproximadamente por 1 hora.

Distribución

Después de administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión de proteínas de tofacitinib es aproximadamente 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a α 1-ácido glicoproteína. Tofacitinib distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de clearance de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de excreción renal de droga madre. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica. El coeficiente de variación en el ABC de tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34% (Tabla 2).

Tabla 2. Exposición a XELJANZ (tofacitinib) en poblaciones de pacientes a dosis de 5 mg, dos veces al día y 10 mg dos veces al día

Parámetros farmacocinéticos ^a Media geométrica (CV%)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día			Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	Artritis Reumatoidea	Artritis Psoriásica	Colitis Ulcerosa	Colitis Ulcerosa
ABC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	504 (22,0%)	419 (34,1%)	423 (22,6%)	807 (24,6%)

Abreviaturas: ABC_{0-24,ss} = Área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma durante 24 horas en estado estable; CV = Coeficiente de variación.

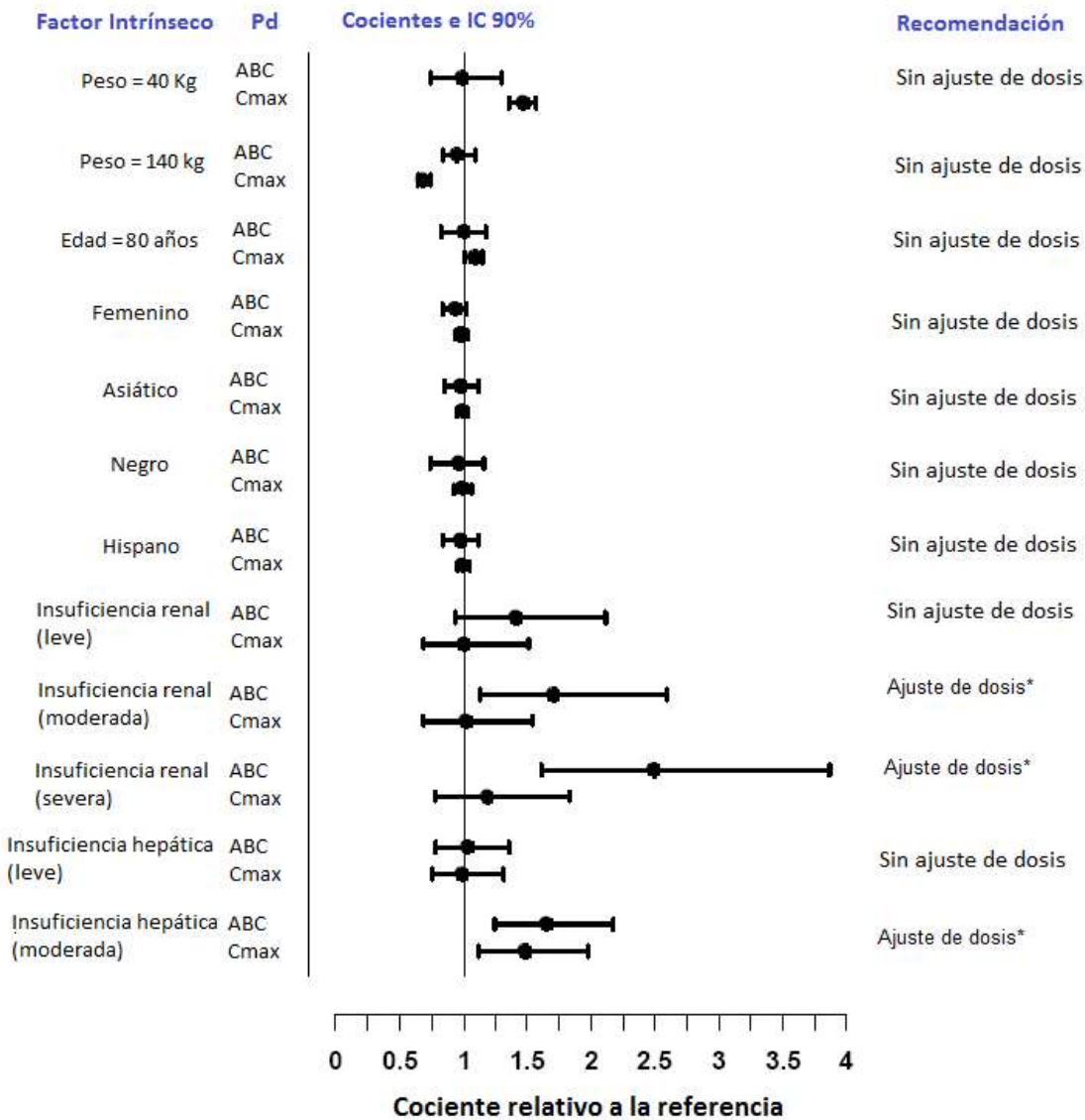
^aParámetros farmacocinéticos estimados en base a los análisis farmacocinéticos poblacionales.

Poblaciones específicas

La evaluación de covariables como parte de los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, clearance de creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico (C_{max}) y concentraciones valle (C_{min}) más bajas en los pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



Nota: Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de deterioro renal y hepático son sujetos con función renal y hepática normal.

* (Ver *Posología y Modo de Administración*, para ajuste de dosis en Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerosa)

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de

la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis (ver *Posología y Modo de Administración* para el ajuste de la dosis en pacientes con Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerosa).

Estudios de interacciones medicamentosas

Potencial de XELJANZ XR (tofacitinib) para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que corresponden a la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con tofacitinib.

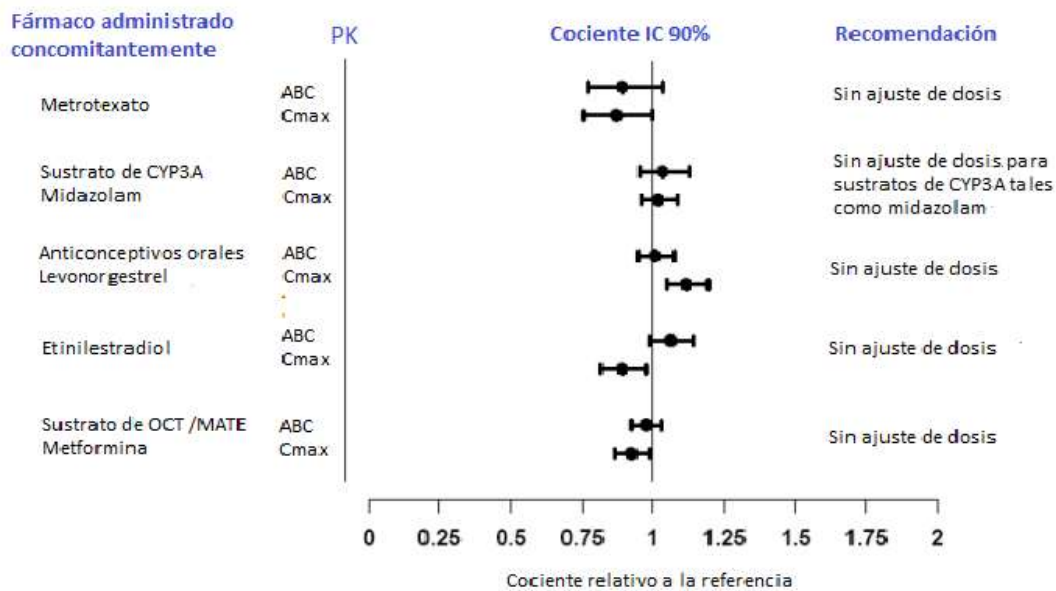
Estudios *in vitro* indican que el tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los más importantes metabolizadores de fármacos en humanos; 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la C_{max} en estado estacionario, de una dosis de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoidea, el clearance oral de tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración concomitante con XELJANZ XR (tofacitinib) no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de tofacitinib

Figura 2. Impacto de XELJANZ XR (tofacitinib) sobre la farmacocinética de otros fármacos

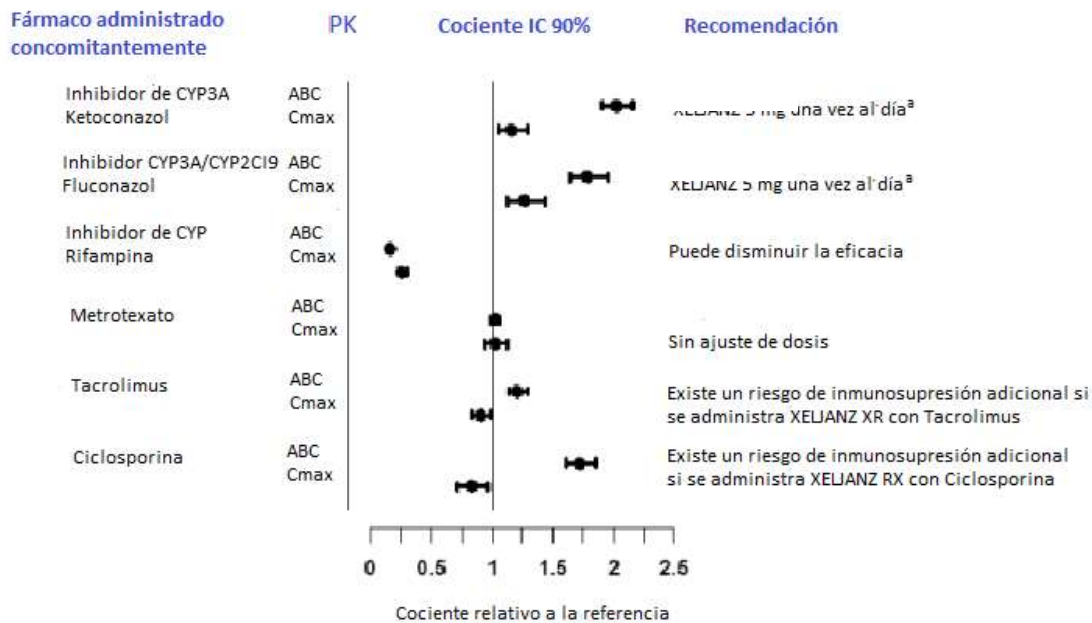


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxico

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de tofacitinib (ver la Figura 3).

Figura 3. Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de tofacitinib



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib como único agente.

^aVer Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ (tofacitinib) incluyó dos estudios de determinación de la dosis y cinco ensayos confirmatorios. Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoidea (ver *Posología y Modo de Administración*).

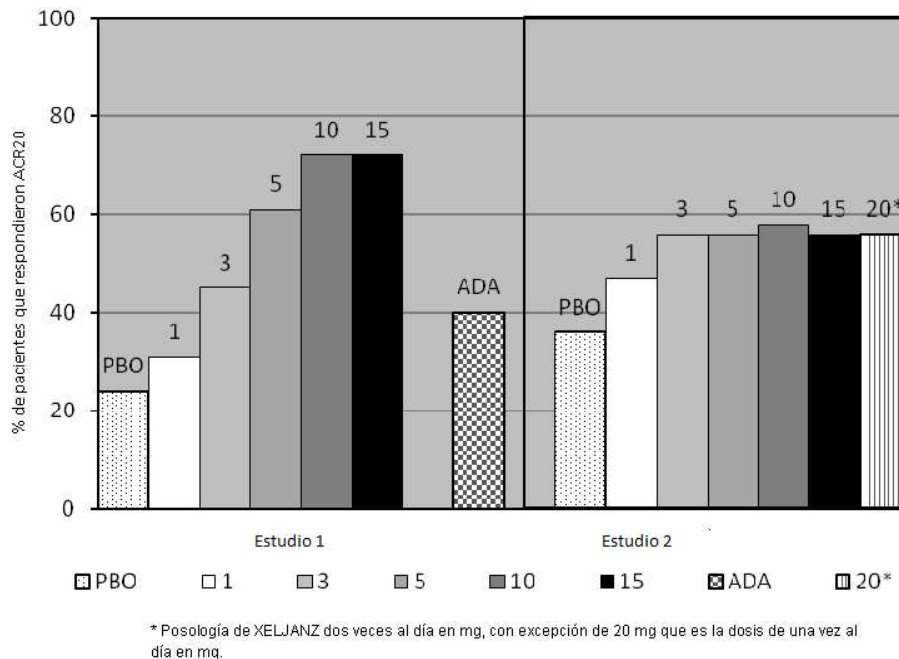
ESTUDIOS DE DETERMINACIÓN DE LA DOSIS

La selección de la dosis de XELJANZ (tofacitinib) se basó en dos estudios fundamentales de determinación de la dosis. El Estudio 1 de Determinación de la Dosis fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración realizado en 384 pacientes con artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD. Se excluyó a los pacientes que previamente recibieron tratamiento con adalimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir a 1 de 7 tratamientos como monoterapia: 1, 3, 5, 10 ó 15 mg de tofacitinib dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas seguido por 5 mg de tofacitinib dos veces al día durante 3 meses, o placebo.

El Estudio 2 de Determinación de la Dosis fue un estudio de 6 meses de duración en que 507 pacientes con artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX como único agente recibieron una de las 6 pautas posológicas de tofacitinib (20 mg una vez al día; 1, 3, 5, 10 ó 15 mg dos veces al día) o placebo agregado a MTX de base.

La Figura 4 indica los resultados de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) que alcanzaron respuestas ACR20 en los Estudios 1 y 2. Aunque en el Estudio 1 se observó una relación de respuesta a la dosis, la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 no varió claramente entre las dosis de 10 mg y 15 mg. En el Estudio 2, una menor proporción de pacientes lograron una respuesta ACR20 en los grupos placebo y de 1 mg de tofacitinib en comparación con los pacientes tratados con las otras dosis tofacitinib. Sin embargo, no hubo diferencias en la proporción de los pacientes que respondieron al tratamiento entre los pacientes tratados con las dosis de 3, 5, 10, 15 mg de tofacitinib dos veces al día o 20 mg una vez al día.

Figura 4: Proporción de pacientes con respuesta ACR20 al mes 3 en los Estudios 1 y 2 de Determinación de la Dosis



PBO = Placebo, ADA = Adalimumab 40 mg inyección SC semana por medio.

El estudio 1 fue un ensayo de rango de dosis de monoterapia, que no fue diseñado para proporcionar datos comparativos de efectividad y no se debería interpretar como evidencia de superioridad al adalimumab.

ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN

El estudio RA-I (NCT00814307) fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración en el que 610 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD (no biológico o biológico) recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y los índices de Puntuación de la Actividad de la Enfermedad DAS28-4(ESR) menos de 2,6.

El Estudio AR-II (NCT00856544) fue un estudio de 12 meses de duración en el que 792 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD no biológico recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con DMARD (excluyendo potentes tratamientos inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina). En la visita del Mes 3, los pacientes que no respondieron al tratamiento avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Al final del Mes 6, todos los pacientes que recibieron placebo avanzaron a su segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-III (NCT00853385) fue un estudio de 12 meses de duración realizado en 717 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX. Los pacientes recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas o placebo agregado al tratamiento de base con MTX.

Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-IV (NCT00847613) fue un estudio de 2 años de duración con un análisis planificado en 1 año en el que 797 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX recibieron 5 ó

10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, un cambio medio con respecto al inicio en la Puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-V (NCT00960440) fue un estudio de 6 meses de duración en el que 399 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a por lo menos un agente biológico bloqueador de TNF aprobado recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6.

El Estudio AR-VI (NCT01039688) fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en 1 año en el que 952 pacientes sin tratamiento con MTX con artritis reumatoidea activa moderada a severa recibieron tofacitinib 5 ó 10 mg dos veces al día o dosis tituladas de MTX de 20 mg semanales durante 8 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron los cambios medios desde el valor basal en la puntuación total de Sharp (mTSS) de van der Heijde modificado en el Mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 en el Mes 6.

Respuesta clínica

La Tabla 3 indica los porcentajes de pacientes tratados con tofacitinib que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios AR-I, IV y V. Se observaron resultados similares con los Estudios AR-II y III. En los estudios AR-I hasta el V, los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día presentaron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con el placebo, con o sin tratamiento de base con DMARD, en el Mes 3 y Mes 6. Se observaron tasas de respuesta ACR20 dentro de 2 semanas en comparación con el placebo. En los estudios de 12 meses, las tasas de respuesta ACR de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Tabla 3: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR

	Porcentaje de Pacientes					
	Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico ^c		Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX ^d		Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF ^e	
	Estudio I		Estudio IV		Estudio V	
	PBO	XELJANZ 5 mg dos veces al día	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX
N ^a	122	243	160	321	132	133
ACR20						
Mes 3	26%	59%	27%	55%	24%	41%
Mes 6	NA ^b	69%	25%	50%	NA	51%
ACR50						
Mes 3	12%	31%	8%	29%	8%	26%
Mes 6	NA	42%	9%	32%	NA	37%
ACR70						
Mes 3	6%	15%	3%	11%	2%	14%
Mes 6	NA	22%	1%	14%	NA	16%

^a N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

^b NA no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no se encuentran disponibles más allá de 3 meses en los Estudios I y V debido al avance hacia el placebo.

^c respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

^d respuesta inadecuada a MTX definida como la presencia de suficiente actividad de la enfermedad residual para cumplir los criterios de ingreso.

^e respuesta inadecuada a por lo menos un bloqueador de TNF debido a la falta de eficacia y/o de intolerancia.

En el estudio AR-IV, una mayor proporción de pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día más MTX alcanzó un bajo nivel de actividad de la enfermedad según fuera medido por un DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 a los 6 meses en comparación con aquellos tratados con MTX como único agente (Tabla 4).

Tabla 4: Proporción de Pacientes con DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 con Cantidad de Articulaciones Residuales Activas

DAS28-4(ESR) inferior a 2,6	Estudio IV	
	Placebo + MTX 160	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 321
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en el Mes 6 (n)	1% (2)	6% (19)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 0 articulaciones activas (n)	50% (1)	42% (8)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 1 articulación activa (n)	0	5% (1)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 articulaciones activas (n)	0	32% (6)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 3 o más articulaciones activas (n)	50% (1)	21% (4)

La Tabla 5 indica los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio AR-IV. Se observaron resultados similares para XELJANZ (tofacitinib) en los Estudios AR-I, II, III, V y VI.

Tabla 5: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

Componente (media) ^a	Estudio IV			
	XELJANZ 5 mg Dos veces al día + MTX N=321		Placebo + MTX N=160	
	Nivel Basal	Mes 3 ^a	Nivel Basal	Mes 3 ^a
Cantidad de articulaciones dolorosas (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
Dolor ^b	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
Evaluación global del paciente ^b	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^c	1,41 (0,68)	0,99 (0,65)	1,32 (0,67)	1,19 (0,68)
Evaluación global del médico ^b	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/L)	15,3 (19,0)	7,1 (19,1)	13,7 (14,9)	14,6 (18,7)

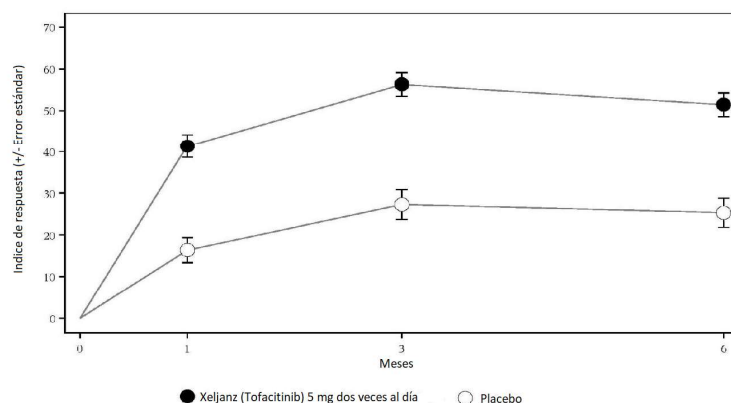
^aLos datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

^bEscala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

^cÍndice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

La Figura 5 indica el porcentaje de pacientes que respondieron ACR20 por visita para el Estudio AR-IV. En los estudios AR-I, II, III, V y VI se observaron respuestas similares para XELJANZ (tofacitinib).

Figura 5: Porcentaje de Pacientes que Respondieron ACR20 por Visita para el Estudio AR-IV



Se utilizó la imputación de no respondedor. Los pacientes que se retiraron del estudio se contabilizaron como fracasos, ya que fueron pacientes que no pudieron obtener una mejoría mínima del 20% en los recuentos de articulaciones en el Mes 3.

Respuesta radiográfica

Se llevaron a cabo dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ (tofacitinib) sobre el daño estructural de las articulaciones. En el Estudio AR-IV y el Estudio AR-VI, se evaluó en forma radiográfica la progresión del daño estructural de las articulaciones y se expresó como el cambio desde el valor basal en mTSS y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular, al Mes 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0).

En el Estudio AR-IV, XELJANZ (tofacitinib) cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, redujo la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística) como se muestra en la Tabla 5. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales. En el grupo de placebo más MTX, 74% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 84% de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) más MTX 5 mg dos veces al día.

En el Estudio AR-VI, la monoterapia con XELJANZ (tofacitinib) inhibió la progresión del daño estructural en comparación con MTX al Mes 6 y 12 como se muestra en la Tabla 6. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 55% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 73% de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día.

Tabla 6: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

	Estudio IV		
	Placebo N=139 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día N=277 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del placebo ^b (IC)
mTSS ^c			
Valor basal	33 (42)	31 (48)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)
	Estudio VI		
	MTX N=166 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día N=346 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del MTX ^b (IC)
mTSS ^c			
Valor basal	17 (29)	20 (40)	-
Mes 6	0,8 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)

^aSD= Desviación estándar

^bDiferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ (tofacitinib) menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%)

^cLos datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

Respuesta de la función física

La mejoría en el funcionamiento físico se midió con el cuestionario HAQ-DI. Los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el Mes 3.

La diferencia de media (IC del 95%) con el placebo en la mejoría según HAQ-DI con respecto al inicio en el Mes 3 en el estudio AR-III fue -0,22 (-0,35, -0,10) en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. Se obtuvieron resultados similares en los Estudios AR-I, II, IV y V. En los estudios de 12 meses, los resultados del HAQ-DI en pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante el cuestionario de salud Short Form (SF-36). En los Estudios AR-I, IV, y V, los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría del valor basal en comparación con el placebo en la puntuación del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), del resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en todos los 8 dominios del SF-36 al Mes 3.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) es un estudio postautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, en curso y de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de by pass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares).

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1: 1: 1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias son neoplasia maligna (excluyendo CPNM) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración están enmascaradas. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el brazo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día.

Tromboembolismo venoso (TEV)

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver *Reacciones adversas*). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de EP tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) y 0,18 (0,07-0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR para TVP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidad

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó un aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la última dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) fueron 0,89 (0,59-1,29) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,57 (0,34-0,89) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,27 (0,12-0,51) para los inhibidores del TNF; con un HR (IC del 95%) de 3,28 (1,55-6,95) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 2,11 (0,96-4,67) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y

neoplasias malignas.

Para la mortalidad cardiovascular dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 0,45 (0,24-0,75) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,24 (0,10-0,47) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,21 (0,08-0,43) para los inhibidores del TNF; con un cociente de tasas de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 1,14 (0,36-3,70) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Para las infecciones mortales dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año (IC del 95%) fueron 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) y 0,06 (0,01-0,22) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores de TNF, respectivamente; con un IRR (IC del 95%) de 3,70 (0,71-36,5) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 3,00 (0,54-30,4) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Infecciones graves

Para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) y 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. El riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes en el estudio A3921133.

Artritis psoriásica

El programa de desarrollo clínico XELJANZ (tofacitinib) para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó 2 ensayos confirmatorios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 816 pacientes de 18 o más años de edad (estudios APs-I y APs-II). Aunque se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda XELJANZ (tofacitinib), 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis psoriásica (ver Posología y Modo de Administración). Todos los pacientes tenían artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles / dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa. Los pacientes aleatorizados y tratados en los 2 ensayos clínicos representaron diferentes subtipos de artritis psoriásica en el monitoreo, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥ 5 articulaciones afectadas (90%), articulación interfalángica distal involucrada (DIP) (61%), artritis mutilans (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tenían un diagnóstico de artritis psoriásica para una media (DE) de 7,7 (7,2) años. Al inicio del estudio, el 80% y el 53% de los pacientes tenían entesitis y dactilitis, respectivamente. Al inicio del estudio, se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de DMARD no biológico (79% recibió metotrexato, 13% recibió sulfasalazina, 7% recibió leflunomida, 1% recibió otros DMARD no biológicos). En ambos ensayos clínicos, los puntos finales primarios fueron la respuesta ACR20 y el cambio desde el inicio en el HAQ DI en el mes 3.

El estudio APs-I fue un ensayo clínico de 12 meses en 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico (67% respondieron inadecuadamente a un DMARD no biológico y 33% a ≥ 2 DMARD no biológicos) y que no habían recibido tratamiento previo con un bloqueador de TNF (anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 2: 1: 1 para recibir tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, placebo para tofacitinib 5 mg dos veces al día, o placebo a tofacitinib 10 mg dos veces al día, para secuencia de tratamiento respectivamente; se agregó al tratamiento de fondo DMARD no biológico, el fármaco estudiado. En la visita del Mes 3, todos los pacientes asignados al azar al tratamiento con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de tofacitinib de 5 mg o 10 mg dos veces al día. El estudio APs-I no fue diseñado para demostrar la no inferioridad o superioridad del adalimumab.

El estudio APs-II fue un ensayo clínico de 6 meses en 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al menos a 1 bloqueador de TNF aprobado (66%, 19% y 15% respondieron inadecuadamente a 1 bloqueador de TNF, 2 bloqueadores de TNF y ≥3 bloqueadores de TNF, respectivamente) Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 1: 1 para recibir tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, placebo para tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo para tofacitinib 10 mg dos veces al día para secuencia de tratamiento, respectivamente; el fármaco del estudio se agregó al tratamiento DMARD no biológico de fondo. En la visita del Mes 3, los pacientes con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de tofacitinib de 5 mg o 10 mg

dos veces al día como en el Estudio APs-I.

Respuesta clínica

En el Mes 3, los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día tuvieron tasas de respuesta más altas ($p \leq 0,05$) versus placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio APs I y para ACR20 y ACR50 en el Estudio APs II; las tasas de respuesta de ACR70 también fueron más altas para XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día versus placebo en el Estudio APs II, aunque las diferencias versus placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tablas 7 y 8).

Tabla 7: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio APs-I* (que no respondieron a DMARD no biológicos – sin exposición a bloqueadores de TNF)

Grupo tratado	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	
N°	105	107	
	Proporción de respuesta	Proporción de respuesta	Diferencia (%) IC 95% con placebo
Mes 3			
ACR20	33%	50%	17,1 (4,1; 30,2)
ACR50	10%	28%	18,5 (8,3; 28,7)
ACR70	5%	17%	12,1 (3,9; 20,2)

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al DMARD no biológico

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Tabla 8: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio APs-II* (que no respondieron adecuadamente al bloqueador de TNF).

Grupo tratado	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	
N°	131	131	
	Proporción de respuesta	Proporción de respuesta	Diferencia (%) IC 95% con placebo
Mes 3			
ACR20	24%	50%	26,0 (14,7; 37,2)
ACR50	15%	30%	15,3 (5,4; 25,2)
ACR70	10%	17%	6,9 (-1,3; 15,1)

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al anti-TNF.

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

Las mejoras desde el inicio en los componentes de los criterios de respuesta ACR para ambos estudios, se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Componentes de los criterios de respuesta ACR al inicio y a los 3 meses en estudios APs-I y APs-II

Grupo tratado	Respuestas inadecuadas a DMARD no biológicos (sin exposición al bloqueador de TNF)		Sin respuesta al bloqueador de TNF	
	Estudio APs-I*		Estudio APs-II*	
	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos veces al día	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos veces al día
N al inicio	105	107	131	131
Componentes ACR ^a				
Número de articulaciones sensibles/dolorosas (0-68)				
Inicio	20,6	20,5	19,8	20,5
Mes 3	14,6	12,2	15,1	11,5
Número de articulaciones inflamadas (0-66)				
Inicio	11,5	12,9	10,5	12,1

Mes 3	7,1	6,3	7,7	4,8
Evaluación del paciente para dolor de artritis ^b				
Inicio	53,2	55,7	54,9	56,4
Mes 3	44,7	34,7	48,0	36,1
Evaluación global del paciente para artritis ^b				
Inicio	53,9	54,7	55,8	57,4
Mes 3	44,4	35,5	49,2	36,9
HAQ-DI ^c				
Inicio	1,11	1,16	1,25	1,26
Mes 3	0,95	0,81	1,09	0,88
Evaluación global del médico de la artritis ^b				
Inicio	53,8	54,6	53,7	53,5
Mes 3	35,4	29,5	36,4	27,0
PCR (mg/L)				
Inicio	10,4	10,5	12,1	13,8
Mes 3	8,6	4,0	11,4	7,7

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

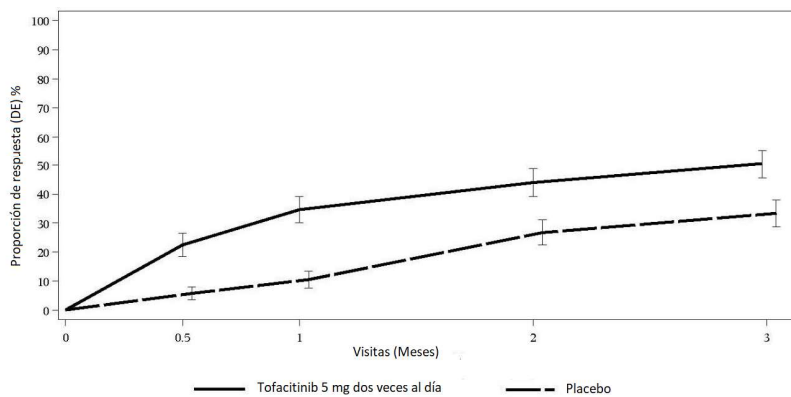
^a Los datos mostrados son valores medios al inicio y al mes 3.

^b Escala visual analógica (EVA): 0 = mejor, 100 = peor.

^c HAQ-DI (por sus siglas en inglés) = Cuestionario de capacidad funcional –Índice de discapacidad: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar, y actividades.

El porcentaje de respuesta a ACR20 por visita para el Estudio APs-I se muestra en la Figura 6. Se observaron respuestas similares en el Estudio APs-II. En ambos estudios, se observó mejoría en la respuesta de ACR20 en XELJANZ (tofacitinib) en la primera visita después del inicio (semana 2).

Figura 6: Porcentaje de respuesta ACR20 por visita a lo largo del mes 3 en el Estudio APs-I*



DE= Desvío estándar

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al ACR20

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

En pacientes con artritis psoriásica activa, se observó evidencia de beneficio en entesitis y dactilitis con el tratamiento XELJANZ (tofacitinib).

Función física

La mejora en el funcionamiento físico fue medida por el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor ($p \leq 0,05$) desde el inicio hasta el Mes 3 en el funcionamiento físico, en comparación con el placebo (Tabla 10).

Tabla 10: Cambio desde el inicio por la HAQ-DI en los Estudios APs-I y APs-II

	Cambios desde el inicio hasta el mes 3 en los mínimos cuadrados promedio			
	Respuesta inadecuada a los DMARD no biológicos ^b (sin exposición a bloqueador de TNF)		Respuesta inadecuada a los bloqueadores de TNF ^c	
	Estudio APs-I*		Estudio APs-II*	
Grupo tratado	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos veces al día	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos veces al día
N°	104	107	131	129
Cambio en mínimos cuadrados promedio al inicio	-0,18	-0,35	-0,14	-0,39
Diferencia con el Placebo (IC 95%)	-	-0,17 (-0,29, -0,05)	-	-0,25 (-0,38, -0,13)

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número total de sujetos en el análisis estadístico.

^b Respuesta inadecuada a por lo menos 1 DMARD no biológico, a causa de falta de eficacia y/o tolerabilidad.

^c Respuesta inadecuada a por lo menos 1 bloqueador de TNF a causa de falta de eficacia y/o tolerabilidad.

En el Estudio APs-I, la tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como mejoría desde el inicio del estudio $\geq 0,35$) en el Mes 3 fue del 53% en pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día, y 31% en pacientes que recibieron placebo. Se observaron respuestas similares en el Estudio APs-II.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante la encuesta de salud de forma abreviada (SF-36). En los estudios APs-I y APs-II, los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día tuvieron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con placebo en el puntaje de Resumen de Componentes Físicos (PCS por sus siglas en inglés), pero no en el Puntaje de Componente Mental (MCS por sus siglas en inglés) en el mes 3. Los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día informaron una mejora consistentemente mayor en comparación con el placebo en las categorías de funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad y funcionamiento social, pero no en función física, salud general, función emocional o salud mental.

Respuesta Radiográfica

El efecto del tratamiento sobre la inhibición de la progresión radiográfica en la artritis psoriásica no pudo establecerse a partir de los resultados del Estudio APs-I.

Colitis Ulcerosa (CU)

Ensayos de inducción (Estudio CU-I [NCT01465763] y Estudio CU-II [NCT01458951])

En dos ensayos de inducción idénticos (CU-I y CU-II), 1139 pacientes fueron asignados al azar (598 y 541 pacientes, respectivamente) a tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo con una relación de asignación de tratamiento de 4:1. Estos ensayos incluyeron pacientes adultos con CU de actividad moderada a grave (puntuación de Mayo total de 6 a 12, con una puntuación de endoscopia de al menos 2, y puntuación de sangrado rectal de al menos 1) y que habían fallado o eran intolerantes a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticosteroides orales o intravenosos, azatioprina, 6-MP o bloqueadores de TNF. XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (ver Indicaciones y Posología y Modo de Administración).

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de puntuación de Mayo (0 a 12), que consta de cuatro puntuaciones (0 a 3 para cada puntuación): frecuencia de las deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Se definió una puntuación de endoscopia de 2 por eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones; se definió una puntuación de endoscopia de 3 por sangrado espontáneo y ulceración.

Se permitió a los pacientes usar dosis estables de aminosalicilatos orales y corticosteroides (dosis diarias de prednisona de hasta 25 mg equivalentes). No se permitieron inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas) para los pacientes con CU durante estos estudios.

Un total de 52%, 73% y 72% de los pacientes habían fallado previamente o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF (51% en el Estudio CU-I y 52% en el Estudio CU-II), corticosteroides (75% en el Estudio CU-I y 71 % en el estudio CU-II), y/o inmunosupresores (74% en el estudio CU-I y 70% en el estudio CU-II), respectivamente.

El 47% de los pacientes recibió corticosteroides orales como tratamiento concomitante para la CU (45% en el Estudio CU-I y 48% en el Estudio CU-II) y el 71% recibió aminosalicilatos concomitantes como tratamiento para la CU (71% en el Estudio CU-I , y 72% en el estudio CU-II). Las características clínicas basales fueron generalmente similares entre los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) y los pacientes que recibieron placebo.

El criterio de valoración primario del estudio CU-I y el estudio CU-II fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y el criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8.

Los resultados de eficacia de los estudios CU-I y CU-II, basados en la endoscopia de lectura central, se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplen con los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria en la semana 8 (Estudio de inducción CU-I y Estudio CU-II, lectura de endoscopia central)

Estudio CU-I			
Criterio de valoración	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)
Remisión a la semana 8 ^a			
Población total	N=122 8%	N=476 18%	10%* (4,3 - 16,3)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=64 2%	N=243 11%	
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=58 16%	N=233 26%	
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d			
Población total	N=122 16%	N=476 31%	16%** (8,1 - 23,4)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=64 6%	N=243 23%	
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=58 26%	N=233 40%	
Estudio UC-II			
Criterio de valoración	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)
Remisión a la semana 8 ^a			
Población total	N=112 4%	N=429 17%	13%** (8,1 - 17,9)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=60 0%	N=222 12%	
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=52 8%	N=207 22%	
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d			
Población total	N=112 12%	N=429 28%	17%** (9,5 - 24,1)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=60 7%	N=222 22%	

Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=52 17%	N=207 36%	
---	-------------	--------------	--

* valor de p <0,01, ** valor de p <0,001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo \leq 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.

^b En este programa, la falla del bloqueador de TNF anterior se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.

^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del FNT.

^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

Respuesta clínica a la semana 8

La respuesta clínica se definió como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo de \geq 3 puntos y \geq 30%, acompañada de una disminución en la puntuación parcial para el sangrado rectal de \geq 1 punto o puntuación absoluta para el sangrado rectal de 0 ó 1.

La respuesta clínica se observó en el 60% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 33% de los pacientes con placebo en el Estudio CU-I y el 55% en comparación con el 29% en el Estudio CU-II.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó en el 7% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 2% de los pacientes con placebo en ambos Estudios CU-I y CU-II.

Sangrado rectal y frecuencia de heces

Las disminuciones en el sangrado rectal y en la puntuación de la frecuencia de las deposiciones se observaron tan pronto como en la Semana 2 en pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib).

Prueba de mantenimiento (Estudio CU-III [NCT01458574])

Un total de 593 pacientes que completaron los ensayos de inducción (CU-I o CU-II) y lograron una respuesta clínica fueron aleatorizados con una relación de asignación de tratamiento de 1:1:1 a tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas en el estudio CU-III. Tofacitinib 5 mg dos veces al día es la dosis recomendada para la terapia de mantenimiento; limite el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día más allá de la inducción a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que no tienen riesgo aumentado de TEV y no respondieron a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con un bloqueador del TNF. Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento debe usarse durante el menor tiempo posible (ver Posología y Modo de Administración).

Al igual que en los ensayos de inducción, a los pacientes se les permitió usar dosis estables de aminosalicilatos orales; sin embargo, se requirió una reducción gradual de los corticosteroides al ingresar a este estudio para los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio. No se permitieron los inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas). El inicio del estudio CU-III179 (30%) pacientes en remisión, 289 (49%) pacientes recibiendo corticoesteroides orales 265 (45%), 445 (75%) y 413 (70%) pacientes que han fallado o eran intolerantes a la terapia con bloqueadores de TNF, corticoesteroides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Hubo dos criterios de valoración secundarios clave: la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico en la semana 52, y la proporción de pacientes con remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52, entre los pacientes en remisión al inicio del estudio CU-III.

Los resultados de eficacia del Estudio CU-III en base a los resultados de la endoscopia de lectura central se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Proporción de pacientes que cumplen con los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria

clave en el estudio de mantenimiento CU-III (lectura de endoscopia central)

Criterio de valoración	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)	
				Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
Remisión a la semana 52^a					
Población total	N=198 11%	N=198 34%	N=197 41%	23%* (15,3 – 31,2)	30%* (21,4 – 37,6)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=89 11%	N=83 24%	N=93 37%		
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=109 11%	N=115 42%	N=104 44%		
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 52^d					
Población total	N=198 13%	N=198 37%	N=197 46%	24%* (16,0 – 32,5)	33%* (24,2 – 41,0)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=89 12%	N=83 30%	N=93 40%		
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=109 14%	N=115 43%	N=104 51%		
Remisión sostenida sin corticosteroides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio^e					
Población total	N=59 5%	N=65 35%	N=55 47%	30%* (17,4 - 43,2)	42%* (27,9 - 56,5)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=21 5%	N=18 22%	N=18 39%		
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=38 5%	N=47 40%	N=37 51%		

* valor de p <0,0001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤ 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.^b En este programa, la falla anterior del bloqueador de TNF se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del TNF.^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).^e La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.**Mantenimiento de la respuesta clínica**

El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como la proporción de pacientes que cumplieron con la definición de respuesta clínica (definida como una disminución del puntaje inicial de Mayo del estudio de inducción (CU-I, CU-II) de ≥3 puntos y ≥30%, junto de una disminución en la puntuación parcial de hemorragia rectal de ≥1 punto o puntuación parcial de hemorragia rectal de 0 o 1) tanto al inicio del tratamiento como en la semana 52 del estudio CU-III. El mantenimiento de la respuesta clínica se observó en el 52% del grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y en el 62% del grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 20% de los pacientes con placebo.

Mantenimiento de la remisión (entre pacientes en remisión al inicio del estudio)

De los 179 pacientes que se encontraban en remisión al inicio del estudio CU-III (N=59 para placebo, N=65 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N=55 para tofacitinib 10 mg dos veces al día), 46% en el grupo tofacitinib 5 mg dos veces al día y el 56% en el grupo tofacitinib 10 mg dos veces al día mantuvieron la remisión en la semana 52 en comparación con el 10% de los pacientes con placebo.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó en la semana 52 en el 15% de los pacientes en el grupo tofacitinib 5 mg dos veces al día y el 17% de los pacientes en el grupo tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con 4% de los pacientes con placebo.

Estudio de extensión abierto (Estudio CU-IV [NCT01470612])

En el Estudio CU-IV, se trataron 914 pacientes de los cuales 156 recibieron 5 mg dos veces al día y 758 recibieron 10 mg dos veces al día.

De los 905 pacientes que fueron asignados a tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción de 8 semanas (estudio CU-I o estudio CU-II), 322 pacientes completaron los estudios de inducción, pero no lograron una respuesta clínica. De estos 322 pacientes, 291 continuaron recibiendo tofacitinib 10 mg dos veces al día (abierto) y tenían datos disponibles después de 8 semanas adicionales en el Estudio UC-IV. Después de 8 semanas adicionales (un total de 16 semanas de tratamiento), 148 pacientes lograron una respuesta clínica y 25 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica central). Entre los 143 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 16 semanas y tenían datos disponibles en la semana 52, 66 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica local) después del tratamiento continuo con tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 52 semanas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

- No comenzar el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, o recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 células/mm³ o que tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.
- Se recomienda la interrupción de la dosis para el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).
- Interrumpa el uso de XELJANZ XR (tofacitinib) si un paciente desarrolla una infección seria, hasta que la infección esté controlada.
- XELJANZ XR (tofacitinib) se administra en forma oral con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de liberación extendida se deben tragar enteros e intactos. No se deben aplastar, escupir o masticar.

Artritis reumatoidea y Artritis Psoriásica

La tabla 13 muestra la dosis recomendada diaria en adultos de XELJANZ XR (tofacitinib) y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4 concomitantemente, pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo pero no limitado a aquellos pacientes con insuficiencia severa, que están siendo sometidos a hemodiálisis) o hepática moderada a severa, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 13. Dosis recomendada de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica

	XELJANZ XR (tofacitinib)
Pacientes adultos	11 mg una vez al día
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none">• Inhibidores potentes de CYP3A4 (ej., ketoconazol),• Inhibidor(es) moderados de CYP3A4 con un potente inhibidor(es) de CYP2C19 (ej., fluconazol) (ver <i>Interacciones Medicamentosas</i>)	Reducir XELJANZ (tofacitinib) 5 mg 1 vez al día
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada o severa (ver <i>Poblaciones Específicas</i>)• Insuficiencia hepática moderada (ver <i>Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales</i>)*	Reducir XELJANZ (tofacitinib) 5 mg 1 vez al día Para pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe ser administrada luego de la sesión de diálisis, los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de la diálisis, no se recomienda tomar una dosis suplementaria luego de la diálisis.

	XELJANZ XR (tofacitinib)
Pacientes con recuento de linfocitos menor a 500 células/mm ³ , confirmado por pruebas repetitivas	Discontinuar la dosis
Pacientes con un recuento total de neutrófilos de 500 a 1000 células/mm ³	Interrumpir la dosis. Cuando el recuento total de neutrófilos es mayor a 1000, reanudar con 11 mg una vez al día.
Pacientes con un recuento total de neutrófilos menor de 500 células/mm ³	Discontinuar la dosis
Pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosis hasta que los valores de la hemoglobina se hayan normalizado

XELJANZ XR (tofacitinib) puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad para Artritis Reumatoidea.

XELJANZ XR (tofacitinib) se usa en combinación con antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARS) para Artritis Psoriásica. La eficacia de XELJANZ XR (tofacitinib) como monoterapia no ha sido estudiada en artritis psoriásica.

* No se recomienda el uso de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Cambio de XELJANZ (tofacitinib) comprimidos a XELJANZ XR (tofacitinib) comprimidos recubiertos de liberación extendida

Los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día pueden pasar a XELJANZ XR (tofacitinib) 11 mg una vez por día, al siguiente día de la última dosis de XELJANZ (tofacitinib) 5 mg.

Colitis Ulcerosa

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada es de tofacitinib 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas.

Use XELJANZ (tofacitinib) 5 mg para lograr la dosis de inducción mencionada. Para lo cual, ver prospecto correspondiente a XELJANZ (tofacitinib) 5 mg.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de XELJANZ XR, 11 mg una vez al día.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya otro tratamiento alternativo adecuado disponible (ver *Advertencias y Precauciones* y *Reacciones Adversas*).

Para los pacientes con colitis ulcerosa que no tienen riesgo aumentado de TEV (ver *Advertencias y Precauciones*), se puede considerar tofacitinib 10 mg dos veces al día si el paciente experimenta una disminución de la respuesta con tofacitinib de 11 mg una vez al día durante el mantenimiento y no respondió a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con un bloqueador del TNF. Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento, debe usarse durante el menor tiempo posible.

Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Cambio de XELJANZ (tofacitinib) comprimidos a XELJANZ XR (tofacitinib) comprimidos recubiertos de liberación extendida

Los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día pueden pasar a XELJANZ XR (tofacitinib) 11 mg una vez por día, al siguiente día de la última dosis de XELJANZ (tofacitinib) 5 mg.

Se ha demostrado equivalencia farmacocinética (AUC y C_{max}) entre XELJANZ XR (tofacitinib) 11 mg comprimidos recubiertos de liberación extendida una vez al día y XELJANZ (tofacitinib) 5 mg comprimidos dos veces por día.

Interacciones farmacológicas: La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver Interacciones medicamentosas) de la siguiente manera:

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 11 mg una vez al día.
- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 11 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento: Tal y como se describe a continuación, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas.

- Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAL inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo

Valor analítico (células/mm ³)	Recomendación
RAN entre 500 y 1.000	En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 11 mg una vez al día. Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 11 mg una vez al día, la dosis se debe interrumpir. Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

- Valor de hemoglobina bajo

Valor analítico (g/dl)	Recomendación
Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición)	El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado

Insuficiencia hepática

Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.

Moderada	Child-Pugh B	<ul style="list-style-type: none"> - Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 11 mg una vez al día (ver Farmacología Clínica, Farmacocinética).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Insuficiencia renal	Clearance de creatinina	Ajuste de dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	< 30 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> - Si la dosis indicada en una función renal normal es de 11 mg una vez al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 11 mg una vez al día. - Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver Farmacología Clínica, Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES

El uso de XELJANZ XR (tofacitinib) está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún otro componente de XELJANZ XR (tofacitinib).
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Insuficiencia hepática grave (ver *Posología y Modo de Administración*).
- Embarazo y lactancia (ver *Advertencias y Precauciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con XELJANZ XR (tofacitinib) poseen un alto riesgo de presentar infecciones que puedan requerir hospitalización o producir la muerte (ver a continuación *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección seria, suspender XELJANZ XR (tofacitinib) hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Antes de usar XELJANZ XR (tofacitinib) y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de XELJANZ XR (tofacitinib).
- Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales (incluyendo herpes zoster) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con tofacitinib. Se ha observado trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes (ver a continuación Advertencias y Precauciones).

MORTALIDAD

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un amplio estudio de seguridad posterior a la comercialización (ver a continuación Advertencias y Precauciones).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV en un estudio clínico con tofacitinib en comparación con los bloqueadores de TNF (ver a continuación Advertencias y Precauciones).

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes que recibieron tofacitinib. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis, histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *Herpes zoster* multidermatómico, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

En la población con colitis ulcerosa, el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se asoció con un riesgo mayor de infecciones serias en comparación con 5 mg dos veces al día. Además, las infecciones oportunistas de *herpes zoster* (incluyendo meningoencefalitis, infecciones oftalmológicas y cutáneas diseminadas) se observaron en pacientes que fueron tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día.

También pueden ocurrir otras infecciones serias que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioidomicosis).

Evite administrar XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con una infección grave activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios de iniciar el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente
- hayan sido expuestos a tuberculosis
- antecedentes de una infección seria u oportunista
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección
- mayores de 65 años

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) si un paciente

presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes. Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes con edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver *Uso geriátrico*). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Se recomiendan criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia (ver *Posología y Modo de Administración*).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ XR (tofacitinib).

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento, y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicrobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ XR (tofacitinib).

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, *herpes zoster*), en estudios clínicos con tofacitinib. Se han reportados casos postcomercialización de reactivación de Hepatitis B, en pacientes tratados con tofacitinib. Se desconoce el impacto de XELJANZ XR (tofacitinib) sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C. La detección del virus de hepatitis debe realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con XELJANZ XR (tofacitinib). El riesgo de reactivación de *herpes zoster*, se incrementa en pacientes tratados con XELJANZ XR (tofacitinib), con tendencia a incrementarse más en pacientes tratados con tofacitinib en Japón y Corea.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratado con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un estudio de seguridad a gran escala posterior a la comercialización.

No se recomienda una dosis de tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la APs (ver *Posología y Modo de Administración*).

Para el tratamiento de la CU, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr/mantener la respuesta terapéutica (ver *Posología y Modo de Administración*).

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios de XELJANZ XR (tofacitinib) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un tumor maligno conocido diferente a cáncer de piel de no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratado con éxito o cuando se considere continuar con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron tumores malignos en los estudios clínicos de tofacitinib (*ver Reacciones Adversas*).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, se diagnosticaron 11 tumores sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 tumores sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron tumores sólidos y linfomas en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con tofacitinib.

Durante los 2 ensayos clínicos controlados en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 tumores malignos, excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés) en 474 pacientes que recibieron tofacitinib más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes en el placebo más DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con tofacitinib.

Durante los estudios clínicos controlados para CU (8 semanas de inducción y 52 semanas de mantenimiento), que incluyeron 1220 pacientes, se observaron 0 casos de cáncer sólido o linfoma en pacientes tratados con tofacitinib. En el estudio de extensión a largo plazo, las neoplasias malignas (incluidos los cánceres sólidos y los linfomas) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En los estudios controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal *de-novo*, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en 5 de 218 pacientes tratados con tofacitinib (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel. En la población de CU, el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se asoció con un mayor riesgo de NMSC.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV en un estudio clínico con tofacitinib en comparación con los bloqueadores de TNF (*ver Reacciones Adversas*). Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en colitis ulcerosa no se recomienda en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (*ver Posología y Modo de Administración*).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (dentro de los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno de la coagulación hereditario, tumores malignos. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como edad, obesidad (IMC ≥ 30), diabetes, hipertensión, tabaquismo. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para evaluar los cambios en el riesgo de TEV.

Evalúe inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con tofacitinib en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con tofacitinib realizados en pacientes, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con Artritis Reumatoidea han recibido terapia concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). No hubo diferencias perceptibles en la frecuencia de perforación gastrointestinal entre el placebo y los grupos de XELJANZ (tofacitinib) en los ensayos clínicos de pacientes con Colitis Ulcerosa, y muchos de ellos estaban recibiendo corticosteroides concomitantes.

XELJANZ XR (tofacitinib) se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis o que estén tomando AINEs). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (*ver Reacciones Adversas*).

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR y APs tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Hipersensibilidad

Se observó en pacientes tratados con XELJANZ XR (tofacitinib), reacciones como angioedema y urticaria, que podría reflejar una hipersensibilidad al medicamento. Algunos eventos fueron serios. Si ocurriera una reacción de hipersensibilidad seria, suspender rápidamente el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la causa(s) potencial(es) de la reacción (*ver Reacciones Adversas*).

Anomalías de laboratorio

Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos.

Neutropenia

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento total de neutrófilos menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de XELJANZ XR (tofacitinib) hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de recuento absoluto de neutrófilos.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) en los pacientes que presenten niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver Posología y Modo de Administración para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina.

Elevación de las Enzimas hepáticas

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios que emplearon un tratamiento de base con DMARD (principalmente metotrexato).

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, suspender la administración de XELJANZ XR (tofacitinib) hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevación de los Lípidos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No hubo cambios clínicamente relevantes en la proporción de colesterol LDL/HDL. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad.

Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib).

Abordar a los pacientes según los lineamientos clínicos [por ejemplo, el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evite la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con XELJANZ XR (tofacitinib). El intervalo entre las vacunas a virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zoster, 16 días después de la vacunación con la vacuna a virus vivos atenuados (Zostavax) y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib).

Riesgo de obstrucción gastrointestinal con formulación de liberación prolongada no deformable como XELJANZ XR (tofacitinib)

Al igual que con cualquier otro material no deformable, se debe tener precaución cuando se administre XELJANZ XR (tofacitinib) a los pacientes con estrechamiento gastrointestinal grave pre-existente (patológico o iatrogénico). Se han notificado casos raros de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocida, asociados a la ingestión de otras drogas que utilizan una formulación de liberación prolongada no deformable.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La Tabla 14 incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administran concomitantemente con XELJANZ XR (tofacitinib) e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.

Tabla 14: Interacciones clínicas relevantes que afectan a tofacitinib cuando se administran concomitantemente con otros medicamentos

Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej ketoconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve aumentada
<i>Intervención</i>	Se recomienda ajuste de dosis de XELJANZ XR (tofacitinib) (ver Posología y Modo de Administración y Farmacología clínica, figura 3)

Inhibidores moderados del CYP3A4 administrados con inhibidores potentes CYP2C19 (ej fluconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve aumentada
<i>Intervención</i>	Se recomienda ajuste de dosis de XELJANZ XR (tofacitinib) (ver Posología y Modo de Administración y Farmacología clínica, figura 3)
Inductores potentes del CYP3A4 (ej rifampicina)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve disminuida que puede resultar en la pérdida o reducción de la respuesta clínica
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concomitante de XELJANZ XR (tofacitinib) (ver Farmacología clínica, figura 3)
Fármacos inmunosupresores (ej azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
<i>Impacto Clínico</i>	Riesgo de inmunosupresión agregada. El uso combinado con inmunosupresores potentes o DMARDS biológicos no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concomitante de XELJANZ XR (tofacitinib) (ver Farmacología clínica, figura 3)

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición de tofacitinib produjo linfomas a niveles de aproximadamente 6 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) generó linfomas. No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis en humanos de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de exposición de aproximadamente 34 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses realizado en ratas Sprague-Dawley, tofacitinib causó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (tumor del tejido adiposo pardo) y timomas benignos con dosis mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición en la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día sobre una base de ABC). No se conoce la importancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de células bacterianas. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el ensayo *in vitro* de mutación de CHO/HGPRT y el análisis *in vivo* de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata.

En ratas, tofacitinib redujo la fertilidad femenina debido a un aumento de la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día). No hubo ningún deterioro de la fertilidad de las ratas hembras con niveles de exposición de tofacitinib igual a la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg/día). La exposición de tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, movilidad de los espermatozoides o concentración espermática.

EMBARAZO

Los datos disponibles con el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la colitis ulcerosa durante el embarazo (ver a continuación Consideraciones Clínicas).

Como medida de precaución, el uso de XELJANZ (tofacitinib) está contraindicado durante el embarazo. El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver a continuación Datos en animales).

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad está asociado con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea. Los eventos adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día 73 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorpciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embrionario fetal realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocele, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorpciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y

aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

LACTANCIA

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes (ver a continuación *Datos en animales*). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y al menos 36 horas después de la última dosis de XELJANZ XR (tofacitinib) (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

Como medida de precaución, el uso de XELJANZ XR (tofacitinib) está contraindicado durante la lactancia. El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio de la indicación.

Datos en animales

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de tofacitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron paralelas a las del suero, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en comparación con el suero materno en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En un estudio de reproducción en animales, el ABC de tofacitinib en múltiplos de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día demostraron eventos adversos embriofetales.

Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cómo estos hallazgos en animales se relacionan con mujeres con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ XR (tofacitinib) puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver *Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad*). Se desconoce si este efecto es reversible.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V para artritis reumatoidea, un total de 505 pacientes con artritis reumatoidea tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección seria entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

De los 1156 pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) en el programa de colitis ulcerosa, un total de 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes de 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla (ver *Advertencias y Precauciones*).

Uso en poblaciones especiales

Uso en diabéticos

Existe una alta incidencia de infecciones en la población diabética en general; por lo tanto se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

Insuficiencia Renal

Insuficiencia moderada y severa

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con tofacitinib tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con tofacitinib con función renal normal; por lo tanto, se recomienda un ajuste de dosis de tofacitinib en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa incluyendo, pero no limitado, a pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis (ver *Posología y Modo de Administración*).

Insuficiencia leve

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia severa

XELJANZ XR (tofacitinib) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda el uso de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con tofacitinib con insuficiencia hepática moderada tuvieron una mayor concentración de tofacitinib en la sangre que los pacientes tratados con tofacitinib con función hepática normal (ver *Propiedades Farmacológicas*). Las concentraciones más altas en sangre pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de la dosis de tofacitinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*).

Insuficiencia leve

No se requiere ajuste de dosis de XELJANZ XR (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Hepatitis B o C Serología

La seguridad y la eficacia de XELJANZ XR (tofacitinib) no se han estudiado en pacientes positivos al virus de la hepatitis B o a la serología del virus de la hepatitis C.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del prospecto:

- Infecciones serias (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Mortalidad (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Tumores Malignos y Linfoproliferativos (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Tromboembolismo Venoso (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Perforaciones gastrointestinales (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Hipersensibilidad (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Anormalidades de laboratorio (ver *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Artritis Reumatoidea

Los estudios clínicos descriptos abajo fueron llevados a cabo usando XELJANZ (tofacitinib).

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ XR (tofacitinib) es 11 mg una vez al día. (ver *Posología y Modo de Administración*). No se recomienda una dosis de tofacitinib 22 mg una vez al día para el tratamiento de la artritis reumatoidea (ver *Posología y Modo de Administración*).

Los siguientes datos incluyen dos estudios de Fase 2 y cinco estudios de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de XELJANZ (tofacitinib)

dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes) en monoterapia, 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluso metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indican que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en el Mes 3 o Mes 6 ya sea según la respuesta del paciente (basado en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, algunos análisis que se indican a continuación incluyen pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente de placebo a XELJANZ (tofacitinib) en ambos grupos de placebo y XELJANZ (tofacitinib) de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y XELJANZ (tofacitinib) se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con XELJANZ (tofacitinib) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, e infecciones de la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día o 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (tofacitinib) (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias (*ver Advertencias y Precauciones*).

Tuberculosis

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de tofacitinib dos veces al día o 10 mg de tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día.

También se informaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (*ver Advertencias y Precauciones*).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de tofacitinib dos veces al día o 10 mg de tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día.

La mediana de la exposición a tofacitinib antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (ver *Advertencias y Precauciones*.)

Tumores malignos

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el período de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de (tofacitinib dos veces al día).

Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma, y melanoma maligno (ver *Advertencias y Precauciones*).

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (ver *Advertencias y Precauciones*).

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (ver *Advertencias y Precauciones*).

Elevación de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib). En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del DMARD

concomitante, suspensión de XELJANZ (tofacitinib) o reducción de la dosis de XELJANZ (tofacitinib), produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de tofacitinib dos veces al día. En los estudios controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación de los Lípidos

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición en los estudios clínicos controlados:

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo que recibió 5 mg de tofacitinib dos veces al día y un 19% en el grupo que recibió 10 mg de tofacitinib dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó un 10% en el grupo que recibió 5 mg de tofacitinib dos veces al día y un 12% en el grupo que recibió 10 mg de tofacitinib dos veces al día.
- La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con tofacitinib.

En un estudio clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de la Creatinina sérica

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en la creatinina sérica con el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib). La media del aumento en la creatinina sérica fue <0,1 mg/dl en el análisis de seguridad agrupado de 12 meses. Sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo que indicaba un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 15 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 15: Reacciones adversas comunes* en estudios clínicos de XELJANZ (tofacitinib) para el tratamiento de Artritis Reumatoidea con o sin DMARD (0-3 meses).

	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día**	Placebo
Término preferente	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Diarrea	4	3	2
Nasofaringitis	4	3	3

Infección de las vías respiratorias superiores	4	4	3
Dolor de cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja a los pacientes aleatorizados y tratados de siete estudios clínicos

*reportadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ de los reportes para placebo.

**La dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea es de 5 mg dos veces al día (ver *Posología y Modo de Administración*).

A continuación se indican otras reacciones adversas que tuvieron lugar en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Infecciones e infestaciones: diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (casos limitados a pacientes con artritis reumatoidea y a veces fatales)

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepato biliares: esteatosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, eritema, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico.

Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento previo con Metotrexato

El Estudio AR-VI fue un ensayo clínico controlado con activo en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato (ver *Estudios Clínicos*). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios AR-I-V.

Artritis psoriásica

XELJANZ (tofacitinib) se estudió en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA). Aunque se han estudiado varias dosis, la dosis recomendada de XELJANZ XR (tofacitinib) es 11 mg una vez al día. No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis psoriásica (ver *Posología y Modo de Administración*).

El estudio APs-I (NCT01877668) tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un bloqueador de TNF. El estudio APs-I incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses.

El estudio APs-II (NCT01882439) tuvo una duración de 6 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un bloqueador de TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período de 3 meses controlado con placebo.

En estos ensayos clínicos combinados de Fase 3, 238 pacientes fueron aleatorizados y tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 236 pacientes fueron aleatorizados y tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico [la mayoría (79%) recibió metotrexato]. La población de estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (tofacitinib) (474 pacientes) incluyó 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratada con XELJANZ (tofacitinib) fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea.

Colitis Ulcerosa

XELJANZ (tofacitinib) se ha estudiado en pacientes con CU activa moderada a severa en 4 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (CU-I, CU-II, CU-III y rango de dosis de CU-V) y un estudio de extensión a largo plazo abierto (CU-IV) (ver Estudios Clínicos). Las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

Ensayos de inducción (Estudios CU-I, CU-II y CU-V):

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib), 10 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo en los 3 ensayos de inducción fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y pirexia.

Prueba de mantenimiento (Estudio CU-III)

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Reacciones Adversas frecuentes* en pacientes con CU durante el Estudio de Mantenimiento (Estudio CU-III)

Término preferido	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Placebo
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
Nasofaringitis	10	14	6
Niveles de colesterol aumentados**	5	9	1
Cefalea	9	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	7	6	4
Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	3	7	2
Prurito	3	6	4
Diarrea	2	5	3
Herpes zoster	1	5	1
Gastroenteritis	3	4	3
Anemia	4	2	2
Náuseas	1	4	3

* reportado en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ mayor que el reportado para placebo.

** incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos en la sangre, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y NMSC) en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver *Advertencias y Precauciones*). Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver *Advertencias y Precauciones*).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguientes: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y NMSC (ver *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia Postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XELJANZ XR (tofacitinib). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento (se han observado eventos como angioedema y urticaria).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis con tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para detectar signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de tofacitinib disminuyeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculadas como el clearance del dializador/flujo sanguíneo que ingresaba al dializador, fue alta [media (SD) = 0,73 (0,15)]. Sin embargo, debido al importante clearance no renal de tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce mediante hemodiálisis fue pequeña, y por lo tanto limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con XELJANZ XR (tofacitinib).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN

Conservar entre 20º - 25ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento no contiene lactosa.

PRESENTACIONES

XELJANZ XR (tofacitinib) se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos de liberación extendida.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Elaborado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico

Acondicionado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico

País de procedencia: Puerto Rico.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: _____

LPD: 31/Ene/2020



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-42765457- PFIZER - Prospectos XELJANZ XR - Certificado N57.134

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.06 16:01:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 16:01:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XELJANZ TOFACITINIB 5 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de XELJANZ contiene:

Tofacitinib (como citrato)	5 mg
Celulosa microcristalina	122,615 mg
Lactosa monohidrato	61,307 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Opadry II blanco	6,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

XELJANZ es la sal de citrato de tofacitinib, inhibidor de las Janus quinasas (JAK, por sus siglas en inglés).
Código ATC: L04AA29.

INDICACIONES

Artritis Reumatoidea (AR)

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a metotrexato (MTX). Puede utilizarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).

Artritis Psoriásica (APs)

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa, que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

Colitis Ulcerosa (CU)

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Limitaciones de uso: No se recomienda la administración de XELJANZ (tofacitinib) en combinación con DMARD biológicos o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

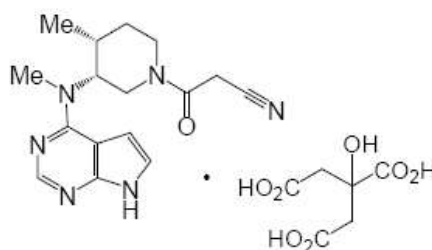
DESCRIPCIÓN

XELJANZ (tofacitinib) es la sal de citrato de tofacitinib, un inhibidor de las JAK.

El citrato de tofacitinib es un polvo blanco a blanquecino con los siguientes nombres químicos: (3R, 4R)-4-metil-3-(metil-7H-pirroló [2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-β-oxo-1-piperidinopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1) o, alternativamente, 3-[(3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirroló[2,3-d] pirimidina-4-il)amino]piperidina-1-il]-3-oxopropanenitrilo, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato (1:1).

La solubilidad del citrato de tofacitinib en agua es 2,9 mg/mL.

El citrato de tofacitinib tiene un peso molecular de 504,5 Daltons (o 312,4 Daltons como la base libre de tofacitinib) y una fórmula molecular de $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. La estructura química del citrato de tofacitinib es:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Tofacitinib es un inhibidor de las Janus quinasas (JAK). Las JAK son enzimas intracelulares que transmiten señales derivadas de las interacciones de las citocinas o del receptor del factor de crecimiento sobre la membrana celular para influir en los procesos celulares de hematopoyesis y la función celular inmune. Dentro de la vía de señalización, las JAK fosforilan y activan los Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) que modulan la actividad intracelular, incluyendo la expresión génica. Tofacitinib modula la vía de señalización en el punto de las JAK, previniendo la fosforilación y activación de los STAT. Las enzimas JAK transmiten citocinas realizando una señalización a través de emparejamiento de JAK (por ejemplo, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibió las actividades *in vitro* de JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 y combinaciones de JAK2/JAK2 con IC₅₀ de 406, 56 y 1377 nM, respectivamente. Sin embargo, se desconoce la relevancia de combinaciones específicas de JAK para la eficacia terapéutica.

Farmacodinamia

El tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) se asoció con reducciones dependientes de la dosis de linfocitos citolíticos naturales CD16/56+ circulantes, con reducciones máximas estimadas que se producen después de aproximadamente 8 a 10 semanas de comenzado el tratamiento. Estos cambios generalmente se resuelven después de 2 a 6 semanas de la suspensión del tratamiento. El tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los recuentos de células B. Los cambios en los recuentos de linfocitos T circulantes y subconjuntos de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) fueron pequeños e inconsistentes. Se desconoce el significado clínico de estos cambios.

Los niveles totales de IgG, IgM e IgA en suero después de 6 meses de administración en pacientes con artritis reumatoidea fueron menores que el placebo; sin embargo, los cambios fueron pequeños y no dependientes de la dosis.

Después del tratamiento de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con artritis reumatoidea se observaron disminuciones rápidas de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en suero y se mantuvieron a lo largo de toda la administración. Los cambios observados en la CRP con el tratamiento de XELJANZ (tofacitinib) no cambian completamente dentro de las 2 semanas posteriores a la suspensión, lo que indica una mayor duración de la actividad farmacodinámica en comparación con la vida media farmacocinética.

Se observaron cambios similares en células T, células B y CRP en suero en pacientes con artritis psoriásica activa, aunque la reversión no fue evaluada. Las inmunoglobulinas totales en suero no fueron evaluadas en pacientes con artritis psoriásica activa.

Farmacocinética

Tras la administración oral de XELJANZ (tofacitinib), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de 0,5 - 1 hora, la vida media de eliminación es alrededor de 3 horas y en el rango de dosis terapéutica se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica. Se obtienen concentraciones en estado estacionario en 24 - 48 horas, con una acumulación insignificante después de la administración de dos veces al día.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de XELJANZ (tofacitinib) luego de varias dosis orales

Parámetros Farmacocinéticos ^a (CV%)	XELJANZ	
	5 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día
ABC ₂₄ (ng.hr/mL)	263,4 (15)	539,6 (22)
C _{max} (ng/mL)	42,7 (26)	84,7 (18)

C _{min} (ng/mL)	1,41 (40)	3,10 (54)
T _{max} (horas)	1,0 (0,5 a 14,0 ^b)	0,8 (0,5 a 14,0 ^b)

^aLos valores representan la media geométrica, excepto T_{max}, para la cual se muestra la mediana (rango).

Abreviaturas: ABC₂₄ = área bajo la curva de tiempo de concentración de 0 a 24 horas; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min} = concentración plasmática mínima; T_{max} = tiempo hasta C_{max}; CV = Coeficiente de variación.

^bLos valores más allá de las 12 horas fueron después de la dosis vespertina que se administró 12 horas después de la dosis matutina de XELJANZ dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de tofacitinib es del 74%. La administración concomitante de XELJANZ (tofacitinib) con una comida de alto contenido graso no produjo ningún cambio en el ABC mientras que la C_{max} se vio reducida en un 32%. En los estudios clínicos, XELJANZ (tofacitinib) se administró sin tener en cuenta las comidas (ver *Posología y Modo de Administración*).

Distribución

Después de administración intravenosa, el volumen de distribución es de 87 litros. La unión de proteínas de tofacitinib es de aproximadamente 40%. Tofacitinib se une principalmente a la albúmina y no parece unirse a α 1-glicoproteína ácida. Tofacitinib se distribuye igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de clearance de tofacitinib corresponden aproximadamente al 70% de metabolismo hepático y el 30% de excreción renal de droga madre. El metabolismo de tofacitinib es mediado principalmente por CYP3A4 con menor contribución de CYP2C19. En un estudio realizado en humanos con el fármaco radiomarcado, más del 65% del total de radiactividad circulante correspondió a tofacitinib sin cambios y el 35% restante se atribuyó a 8 metabolitos, representando cada uno menos del 8% de la radiactividad total. La actividad farmacológica de tofacitinib se atribuye a la molécula madre.

Farmacocinética en poblaciones de pacientes

El análisis de farmacocinética poblacional realizado en pacientes indicó que las características fueron similares entre pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. El coeficiente de variación en el ABC de tofacitinib (%), fue en general similar entre pacientes con diferentes enfermedades, que varió en un rango del 22% al 34% (Tabla 2).

Tabla 2. Exposición a XELJANZ (tofacitinib) en poblaciones de pacientes a dosis de 5 mg, dos veces al día y 10 mg dos veces al día

Parámetros farmacocinéticos ^a Media geométrica (CV%)	Tofacitinib 5 mg dos veces al día			Tofacitinib 10 mg dos veces al día
	Artritis Reumatoidea	Artritis Psoriásica	Colitis Ulcerosa	Colitis Ulcerosa
ABC _{0-24,ss} (ng·h/mL)	504 (22,0%)	419 (34,1%)	423 (22,6%)	807 (24,6%)

Abreviaturas: ABC_{0-24,ss} = Área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma durante 24 horas en estado estable; CV = Coeficiente de variación.

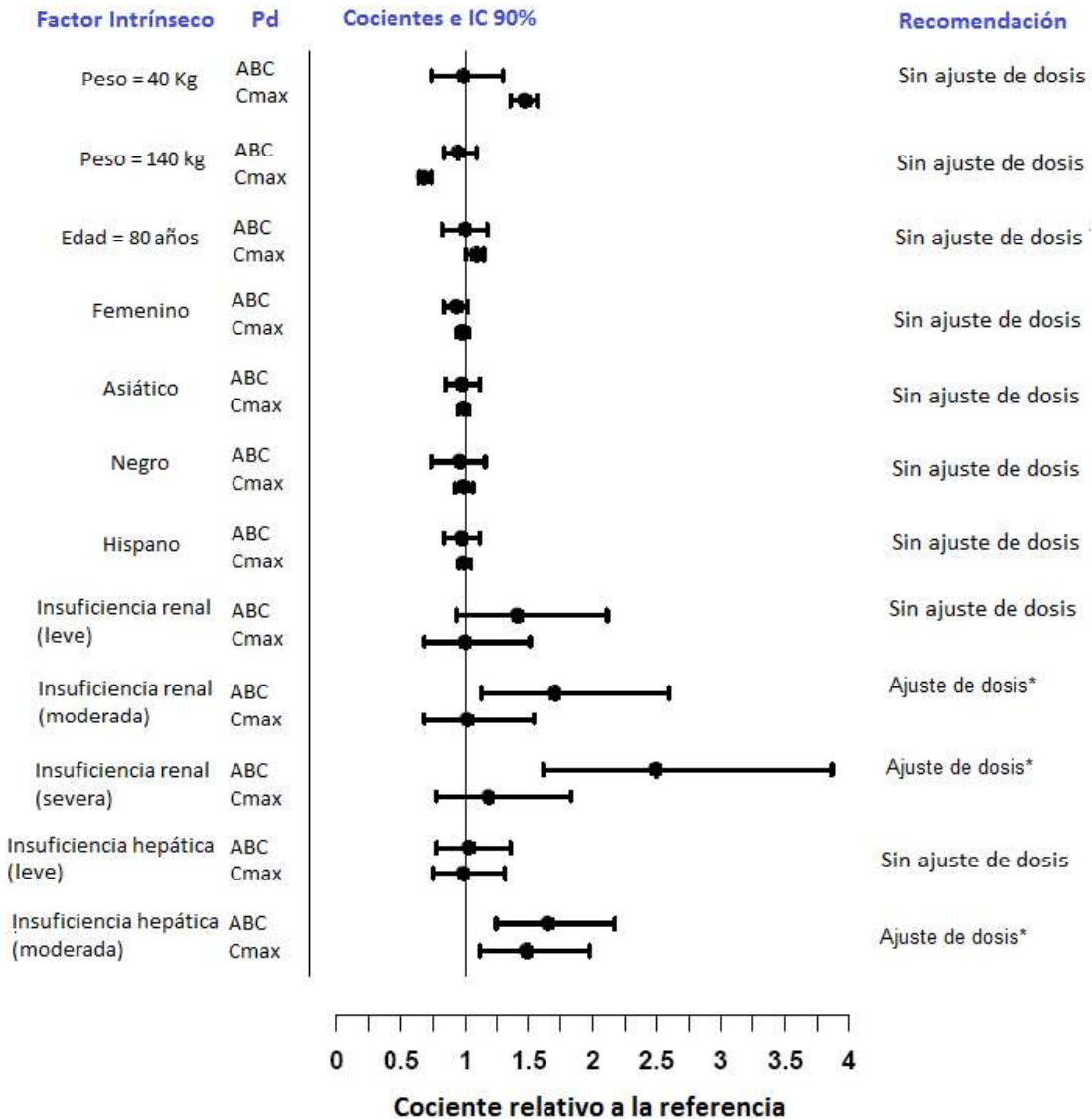
^aParámetros farmacocinéticos estimados en base a los análisis farmacocinéticos poblacionales.

Poblaciones específicas

La evaluación de covariables, como parte de los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes, no indicó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición de tofacitinib, luego de tener en cuenta las diferencias en la función renal (es decir, clearance de creatinina) entre pacientes, basado en la edad, peso, sexo y raza (Figura 1). Se observó una relación aproximadamente lineal entre el peso corporal y el volumen de distribución, dando como resultado un mayor pico (C_{max}) y concentraciones valle (C_{min}) más bajas en los pacientes con menos peso. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

La Figura 1 indica el efecto de deterioro renal y hepático y otros factores intrínsecos en la farmacocinética de tofacitinib.

Figura 1: Impacto de factores intrínsecos en la farmacocinética de Tofacitinib



Nota: Los valores de referencia para el peso, edad, género y comparaciones de raza son 70 kg, 55 años, masculino y blanco, respectivamente; los grupos de referencia para los datos de deterioro renal y hepático son sujetos con función renal y hepática normal.

* Ver Posología y Modo de Administración para ajuste de dosis en pacientes con AR, APs y CU

En los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) bajo tratamiento con hemodiálisis, el ABC medio fue aproximadamente un 40% mayor en comparación con los datos históricos de sujetos sanos, lo que concuerda con un 30% aproximadamente de contribución del clearance renal al clearance total de tofacitinib. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis (ver *Posología y Modo de Administración* para el ajuste de la dosis en pacientes con Artritis Reumatoidea, Artritis Psoriásica y Colitis Ulcerosa).

Estudios de interacciones medicamentosas

Potencial de XELJANZ (tofacitinib) para influir sobre la farmacocinética de otros fármacos

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe ni induce significativamente la actividad de las principales CYP metabolizadoras de fármacos en humanos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) en concentraciones que corresponden a la C_{max} en estado estacionario de una dosis de 10 mg dos veces al día. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados por un estudio de interacción medicamentosa en humanos que no demostró ningún cambio en la farmacocinética de midazolam, un sustrato de CYP3A4 altamente sensible, cuando se administró concomitantemente con XELJANZ (tofacitinib).

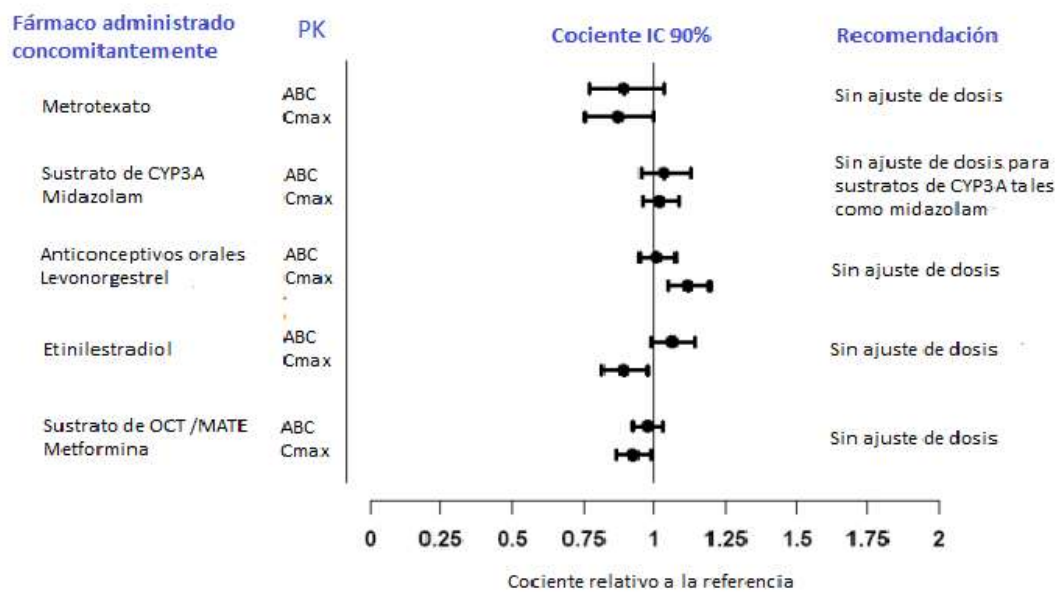
Estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los más importantes metabolizadores de fármacos en humanos 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas (UGTs; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7), en concentraciones que exceden 250 veces la C_{max} en estado estacionario, de una dosis de 10 mg dos veces al día.

En pacientes con artritis reumatoidea, el clearance oral de tofacitinib no varía con el tiempo, indicando que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea. Por lo tanto, la administración concomitante con XELJANZ (tofacitinib) no debiera causar aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de las enzimas CYP en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos *in vitro* indican que es baja la posibilidad de que tofacitinib inhiba los transportadores tales como P-glicoproteína, transportadores aniónicos o catiónicos orgánicos en concentraciones terapéuticas.

La Figura 2 indica las recomendaciones posológicas para fármacos administrados concomitantemente después de la administración de XELJANZ (tofacitinib).

Figura 2. Impacto de XELJANZ (tofacitinib) sobre la farmacocinética de otros fármacos

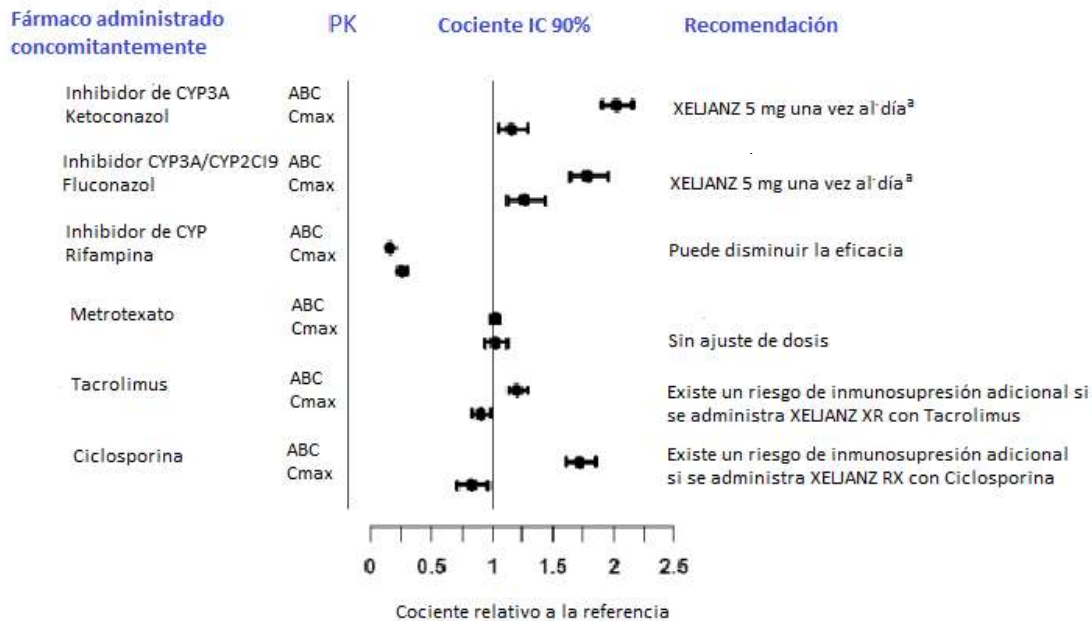


Nota: El grupo de referencia es la administración del medicamento concomitante como único agente; OCT = transportador catiónico orgánico; MATE = multifármacos y extrusión de compuestos tóxicos

Potencial de otros fármacos para influir sobre la farmacocinética de Tofacitinib

Debido a que tofacitinib se metaboliza por CYP3A4, es probable la interacción con fármacos que inhiben o inducen CYP3A4. Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 como único agente o P-glicoproteína alteren sustancialmente la farmacocinética de tofacitinib (ver la Figura 3).

Figura 3. Impacto de otros fármacos sobre la farmacocinética de tofacitinib



Nota: El grupo de referencia es la administración de tofacitinib como único agente.
 Ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Artritis reumatoidea

El programa de desarrollo clínico de XELJANZ (tofacitinib) incluyó dos estudios de determinación de la dosis y cinco ensayos confirmatorios. Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoidea (ver *Posología y Modo de Administración*).

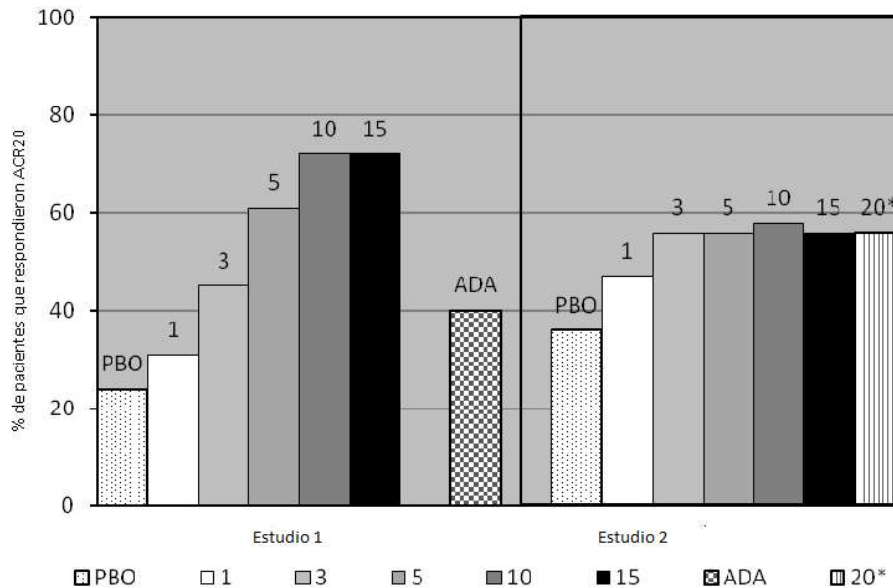
ESTUDIOS DE DETERMINACIÓN DE LA DOSIS

La selección de la dosis de XELJANZ (tofacitinib) se basó en dos estudios fundamentales de determinación de la dosis. El Estudio 1 de Determinación de la Dosis fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración realizado en 384 pacientes con artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD. Se excluyó a los pacientes que previamente recibieron tratamiento con adalimumab. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir a 1 de 7 tratamientos como monoterapia: 1, 3, 5, 10 ó 15 mg de tofacitinib dos veces al día, 40 mg de adalimumab, por vía subcutánea, semana por medio durante 10 semanas seguido por 5 mg de tofacitinib dos veces al día durante 3 meses, o placebo.

El Estudio 2 de Determinación de la Dosis fue un estudio de 6 meses de duración en que 507 pacientes con artritis reumatoidea activa que tuvieron una respuesta inadecuada a MTX como único agente recibieron uno de las 6 pautas posológicas de tofacitinib (20 mg una vez al día; 1, 3, 5, 10 ó 15 mg dos veces al día) o placebo agregado a MTX de base.

La Figura 4 indica los resultados de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) que alcanzaron respuestas ACR20 en los Estudios 1 y 2. Aunque en el Estudio 1 se observó una relación de respuesta a la dosis, la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 no varió claramente entre las dosis de 10 mg y 15 mg. En el Estudio 2, una menor proporción de pacientes lograron una respuesta ACR20 en los grupos placebo y de 1 mg de tofacitinib en comparación con los pacientes tratados con las otras dosis de tofacitinib. Sin embargo, no hubo diferencias en la proporción de los pacientes que respondieron al tratamiento entre los pacientes tratados con las dosis de 3, 5, 10, 15 mg de tofacitinib dos veces al día o 20 mg una vez al día.

Figura 4: Proporción de pacientes con respuesta ACR20 al mes 3 en el los Estudios 1 y 2 de Determinación de la Dosis



* Posología de XELJANZ dos veces al día en mg, con excepción de 20 mg que es la dosis de una vez al día en mg.

PBO = Placebo, ADA = Adalimumab 40 mg inyección SC semana por medio.

El estudio 1 fue un ensayo de rango de dosis de monoterapia, que no fue diseñado para proporcionar datos comparativos de efectividad y no se debería interpretar como evidencia de superioridad al adalimumab.

ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN

El Estudio AR-I (NCT00814307) fue un estudio de monoterapia de 6 meses de duración en el que 610 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD (no biológico o biológico) recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, cambios en el Cuestionario de Evaluación de la Salud – Índice de Discapacidad (HAQ-DI) y los índices de Puntuación de la Actividad de la Enfermedad DAS28-4(ESR) menos de 2,6.

El Estudio AR-II (NCT00856544) fue un estudio de 12 meses de duración en el que 792 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a un DMARD no biológico recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con DMARD (excluyendo potentes tratamientos inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina). En la visita del Mes 3, los pacientes que no respondieron al tratamiento avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Al final del Mes 6, todos los pacientes que recibieron placebo avanzaron a su segundo tratamiento predeterminado de manera ciega. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-III (NCT00853385) fue un estudio de 12 meses de duración realizado en 717 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX. Los pacientes recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea semana por medio durante 10 semanas o placebo agregado al tratamiento de base con MTX.

Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, cambios en el HAQ-DI en el Mes 3 e índices de DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-IV (NCT00847613) fue un estudio de 2 años de duración con un análisis planificado en 1 año en el que 797 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a MTX recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. Los pacientes con placebo avanzaron como en el Estudio II. Los criterios de valoración primaria fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20 en el Mes 6, un cambio medio con respecto al inicio en la Puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en el Mes 6, HAQ-DI en el Mes 3 y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6 en el Mes 6.

El Estudio AR-V (NCT00960440) fue un estudio de 6 meses de duración en el que 399 pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a severa sin una respuesta adecuada a por lo menos un agente biológico bloqueador de TNF aprobado recibieron 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo agregado al tratamiento de base con MTX. En la visita del Mes 3, todos los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con placebo avanzaron de manera ciega a un segundo tratamiento predeterminado de 5 ó 10 mg de tofacitinib dos veces al día. Los criterios de valoración primaria en el Mes 3 fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta ACR20, HAQ-DI y DAS28-4(ESR) inferiores a 2,6.

El Estudio AR-VI (NCT01039688) fue un estudio de monoterapia de 2 años con un análisis planificado en 1 año en el que 952 pacientes sin tratamiento con MTX con artritis reumatoidea activa moderada a severa recibieron tofacitinib 5 ó 10 mg dos veces al día o dosis tituladas de MTX de 20 mg semanales durante 8 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron los cambios medios desde el valor basal en la puntuación total de Sharp (mTSS) de van der Heijde modificado en el Mes 6 y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR70 en el Mes 6.

Respuesta clínica

La Tabla 3 indica los porcentajes de pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) que lograron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios AR-I, IV y V. Se observaron resultados similares con los Estudios AR-II y III. En los estudios AR-I hasta el V, los pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día presentaron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con el placebo, con o sin tratamiento de base con DMARD, en el Mes 3 y Mes 6. Se observaron tasas de respuesta ACR20 dentro de 2 semanas en comparación con el placebo. En los estudios de 12 meses, las tasas de respuesta ACR de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Tabla 3: Proporción de Pacientes con una Respuesta ACR

	Porcentaje de Pacientes					
	Monoterapia en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD no biológico o biológico ^c		Pacientes con una respuesta inadecuada a MTX ^d		Pacientes con una respuesta inadecuada a un inhibidor de TNF ^e	
	Estudio I		Estudio IV		Estudio V	
N ^a	PBO 122	XELJANZ 5 mg dos veces al día 243	PBO + MTX 160	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 321	PBO + MTX 132	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 133
ACR20						
Mes 3	26%	59%	27%	55%	24% NA	41%
Mes 6	NA ^b	69%	25%	50%		51%
ACR50						
Mes 3	12% NA	31%	8%	29%	8% NA	26%
Mes 6		42%	9%	32%		37%
ACR70						
Mes 3	6%	15%	3%	11%	2% NA	14%
Mes 6	NA	22%	1%	14%		16%

^a N es el número de pacientes tratados y aleatorizados.

^b NA no aplicable, ya que los datos para el tratamiento con placebo no se encuentran disponibles más allá de 3 meses en los Estudios I y V debido al avance hacia el placebo.

^c respuesta inadecuada a por lo menos un DMARD (biológico o no biológico) por falta de eficacia o toxicidad.

^d respuesta inadecuada a MTX definida como la presencia de suficiente actividad de la enfermedad residual para cumplir los criterios de ingreso.

^e respuesta inadecuada a por lo menos un bloqueador de TNF debido a la falta de eficacia y/o de intolerancia.

En el estudio AR-IV, una mayor proporción de pacientes tratados con 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día más MTX alcanzó un bajo nivel de actividad de la enfermedad según fuera medido por un DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 a los 6 meses en comparación con aquellos tratados con MTX como único agente (Tabla 4).

Tabla 4: Proporción de Pacientes con DAS28-4(ESR) inferior a 2,6 con Cantidad de Articulaciones Residuales Activas

Estudio IV		
DAS28-4(ESR) Inferior a 2,6	Placebo + MTX 160	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX 321
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en el Mes 6 (n)	1% (2)	6% (19)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 0 articulaciones activas (n)	50% (1)	42% (8)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 1 articulación activa (n)	0	5% (1)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 2 articulaciones activas (n)	0	32% (6)
Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con 3 o más articulaciones activas (n)	50% (1)	21% (4)

La Tabla 5 indica los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para el Estudio AR-IV. Se observaron resultados similares para XELJANZ (tofacitinib) en los Estudios AR I, II, III, V y VI.

Tabla 5: Componentes de la Respuesta ACR al Mes 3

Componente (media) ^a	Estudio IV			
	XELJANZ 5 mg dos veces al día + MTX N=321		Placebo + MTX N=160	
	Nivel basal	Mes 3 ^a	Nivel basal	Mes 3 ^a
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (13)	18 (14)
Cantidad de articulaciones inflamadas (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (9)	10 (9)
Dolor ^b	58 (23)	34 (23)	55 (24)	47 (24)
Evaluación global del paciente ^b	58 (24)	35 (23)	54 (23)	47 (24)
Índice de discapacidad (HAQ-DI) ^c	1,41 (0,68)	0,99 (0,65)	1,32 (0,67)	1,19 (0,68)
Evaluación global del médico ^b	59 (16)	30 (19)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/l) ^c	15,3 (19,0)	7,1 (19,1)	13,7 (14,9)	14,6 (18,7)

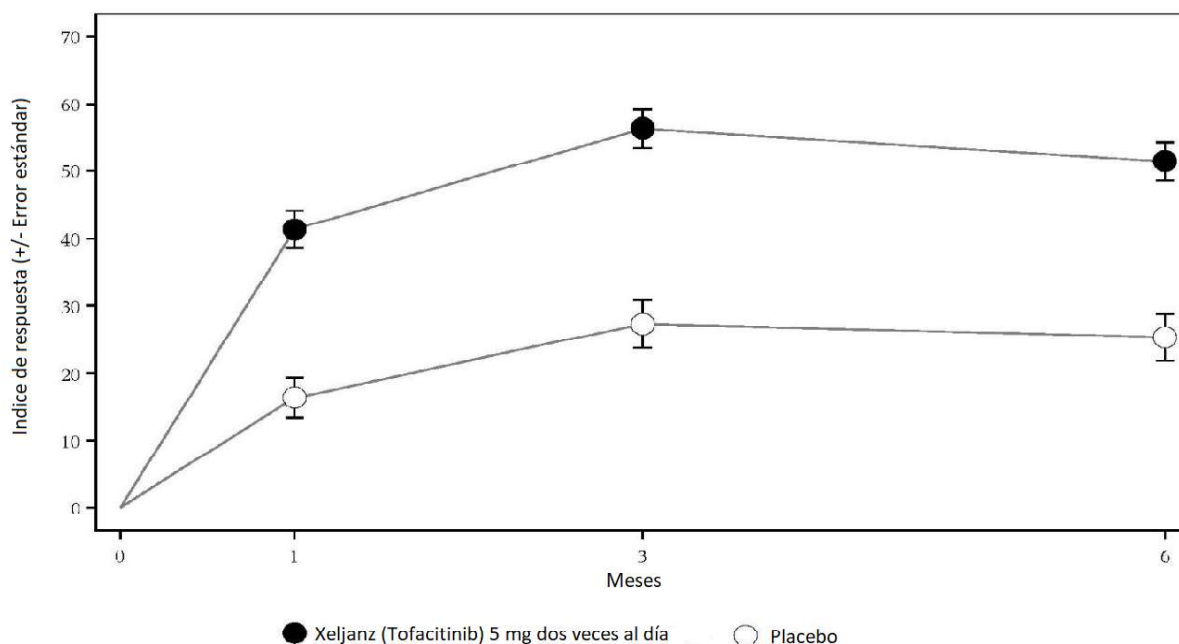
^a Los datos mostrados son la media (desviación estándar) en el Mes 3.

^b Escala visual analógica: 0 = mejor, 100 = peor.

^c Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades.

La Figura 5 indica el porcentaje de pacientes que respondieron ACR20 por visita para el Estudio AR-IV. En los estudios AR-I, II, III, V y VI se observaron respuestas similares para XELJANZ (tofacitinib).

Figura 5: Porcentaje de Pacientes que Respondieron ACR20 por Visita para el Estudio AR-IV



Se utilizó la imputación de no respondedor-. Los pacientes que se retiraron del estudio se contabilizaron como fracasos, ya que fueron pacientes que no pudieron obtener una mejoría mínima del 20% en los recuentos de articulaciones en el Mes 3.

Respuesta radiográfica

Se llevaron a cabo dos estudios para evaluar el efecto de XELJANZ (tofacitinib) sobre el daño estructural de las articulaciones. En el Estudio AR-IV y el Estudio AR-VI, se evaluó en forma radiográfica la progresión del daño estructural de las articulaciones y se expresó como el cambio desde el valor basal en mTSS y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular, al Mes 6 y 12. También se evaluó la proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS menor o igual a 0).

En el Estudio AR-IV, XELJANZ (tofacitinib) cuando se administró a una dosis de 5 mg dos veces al día, redujo la progresión media del daño estructural (sin importancia estadística) como se muestra en la Tabla 5. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales. En el grupo de placebo más MTX, 74% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 84% de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) más MTX 5 mg dos veces al día.

En el Estudio AR-VI, la monoterapia con XELJANZ (tofacitinib) inhibió la progresión del daño estructural en comparación con MTX al Mes 6 y 12 como se muestra en la Tabla 6. Los análisis de las puntuaciones de la erosión y del estrechamiento del espacio articular fueron consistentes con los resultados generales.

En el grupo de MTX, el 55% de los pacientes no experimentó progresión radiográfica al Mes 6 en comparación al 73% de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día.

Tabla 6: Cambios radiográficos al Mes 6 y 12

	Estudio IV		
	Placebo N= 139 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 277 Media (SD) ^a	XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del Placebo ^b (IC)
Valor basal mTSS ^c	33 (42)	31 (48)	-
Mes 6	0,5 (2,0)	0,1 (1,7)	-0,3 (-0,7; 0,0)
	Estudio VI		
	MTX N= 166	XELJANZ 5 mg dos veces al día N= 346	XELJANZ 5 mg dos veces al día Diferencia media del MTX ^b

	Media (SD) ^a	Media (SD) ^a	(IC)
Valor basal mTSS ^c	17 (29)	20 (40)	-
Mes 6	0,8 (2,7)	0,2 (2,3)	-0,7 (-1,0; -0,3)
Mes 12	1,3 (3,7)	0,4 (3,0)	-0,9 (-1,4; -0,4)

^aSD= Desviación estándar

^bDiferencia entre cuadrados mínimos de XELJANZ (tofacitinib) menos placebo o MTX (IC 95%= intervalo de confianza del 95%).

^cLos datos del Mes 6 y Mes 12 son cambios medios del valor basal.

Respuesta de la función física

La mejoría en el funcionamiento físico se midió con el cuestionario HAQ-DI. Los pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día demostraron una mayor mejoría con respecto al inicio en el funcionamiento físico en comparación con placebo en el Mes 3.

La diferencia de media (IC del 95%) con el placebo en la mejoría según HAQ-DI con respecto al inicio en el Mes 3 en el estudio AR-III fue -0,22 (-0,35, -0,10) en pacientes que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. Se obtuvieron resultados similares en los Estudios AR-I, II, IV y V. En los estudios de 12 meses, los resultados del HAQ-DI en pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) fueron consistentes a los 6 y 12 meses.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante el cuestionario de salud Short Form (SF-36). En los Estudios AR-I, IV, y V, los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día demostraron una mayor mejoría del valor basal en comparación con el placebo en la puntuación del resumen del componente físico (PCS, por sus siglas en inglés), del resumen del componente mental (MCS, por sus siglas en inglés) y en todos los 8 dominios del SF-36 al Mes 3.

Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) es un estudio postautorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, en curso y de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluidos antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de by pass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular relacionada con la AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica y manifestaciones pulmonares).

Los pacientes fueron aleatorizados a tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF (el inhibidor del TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1: 1: 1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias son neoplasia maligna (excluyendo CPNM) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración están enmascaradas. Se trata de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que requiere al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal dependiente de la dosis de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV), el brazo de tratamiento de tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día.

Tromboembolismo venoso (TEV)

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó una incidencia mayor y dependiente de la dosis de TEV en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF (ver *Reacciones adversas*). La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos casos de EP tuvieron un desenlace mortal. Las tasas de incidencia (IC del 95%) de EP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR de EP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día fue de 5,96 (1,75-20,33), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue de 2,99 (0,81-11,06). Las tasas de incidencia (IC del 95%) de TVP para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF fueron 0,38 (0,20-0,67), 0,30 (0,14-0,55) y 0,18 (0,07-0,39) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del TNF, el HR para TVP con 10 mg de tofacitinib dos veces al día

fue 2,13 (0,80-5,69), y para 5 mg dos veces al día, el HR fue 1,66 (0,60-4,57).

Mortalidad

En un análisis intermedio del estudio A3921133, se observó un aumento de la mortalidad dentro de los 28 días posteriores a la última dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Las tasas de incidencia (IC del 95%) fueron 0,89 (0,59-1,29) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,57 (0,34-0,89) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,27 (0,12-0,51) para los inhibidores del TNF; con un HR (IC del 95%) de 3,28 (1,55-6,95) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 2,11 (0,96-4,67) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF. La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas.

Para la mortalidad cardiovascular dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 0,45 (0,24-0,75) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 0,24 (0,10-0,47) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y 0,21 (0,08-0,43) para los inhibidores del TNF; con un cociente de tasas de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) (IC del 95%) de 2,12 (0,80-6,20) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 1,14 (0,36-3,70) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Para las infecciones mortales dentro de los 28 días posteriores a la última dosis, las tasas de incidencia por cada 100 pacientes-año (IC del 95%) fueron 0,22 (0,09-0,46), 0,18 (0,07-0,39) y 0,06 (0,01-0,22) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día e inhibidores de TNF, respectivamente; con un IRR (IC del 95%) de 3,70 (0,71-36,5) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y de 3,00 (0,54-30,4) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, frente a los inhibidores del TNF.

Infecciones graves

Para las infecciones graves no mortales, las tasas de incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año fueron 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) y 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del TNF, respectivamente. El riesgo de infecciones graves (mortales y no mortales) aumentó más en pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes más jóvenes en el estudio A3921133.

Artritis psoriásica

El programa de desarrollo clínico XELJANZ (tofacitinib) para evaluar la eficacia y la seguridad incluyó 2 ensayos confirmatorios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 816 pacientes de 18 o más años de edad o (estudios APs-I y APs-II). Aunque se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis psoriásica (ver Posología y Modo de Administración). Todos los pacientes tenían artritis psoriásica activa durante al menos 6 meses según los Criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR), al menos 3 articulaciones sensibles/dolorosas y al menos 3 articulaciones inflamadas, y psoriasis en placas activa. Los pacientes aleatorizados y tratados en los 2 ensayos clínicos representaron diferentes subtipos de artritis psoriásica en el monitoreo, incluidas <5 articulaciones o afectación asimétrica (21%), ≥ 5 articulaciones afectadas (90%), articulación interfalángica distal involucrada (DIP) (61%), artritis mutilans (8%) y espondilitis (19%). Los pacientes en estos ensayos clínicos tenían un diagnóstico de artritis psoriásica para una media (DE) de 7,7 (7,2) años. Al inicio del estudio, el 80% y el 53% de los pacientes tenían entesitis y dactilitis, respectivamente. Al inicio del estudio, se requirió que todos los pacientes recibieran tratamiento con una dosis estable de DMARD no biológico (79% recibió metotrexato, 13% recibió sulfasalazina, 7% recibió leflunomida, 1% recibió otros DMARD no biológicos). En ambos ensayos clínicos, los puntos finales primarios fueron la respuesta ACR20 y el cambio desde el inicio en el HAQ DI en el mes 3.

El estudio APs-I fue un ensayo clínico de 12 meses en 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico (67% respondieron inadecuadamente a un DMARD no biológico y 33% a ≥ 2 DMARD no biológicos) y que no habían recibido tratamiento previo con un bloqueador de TNF (anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 2: 1: 1 para recibir tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, 40 mg de adalimumab por vía subcutánea una vez cada 2 semanas, placebo para tofacitinib 5 mg dos veces al día, o placebo a tofacitinib 10 mg dos veces al día, para secuencia de tratamiento respectivamente; se agregó al tratamiento de fondo DMARD no biológico, el fármaco estudiado. En la visita del Mes 3, todos los pacientes asignados al azar al tratamiento con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de tofacitinib de

5 mg o 10 mg dos veces al día. El estudio APs-I no fue diseñado para demostrar la no inferioridad o superioridad del adalimumab.

El estudio APs-II fue un ensayo clínico de 6 meses en 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al menos a 1 bloqueador de TNF aprobado (66%, 19% y 15% respondieron inadecuadamente a 1 bloqueador de TNF, 2 bloqueadores de TNF y ≥3 bloqueadores de TNF, respectivamente) Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 2: 1: 1 para recibir XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día, XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día, placebo para XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día o placebo para XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día para secuencia de tratamiento, respectivamente; el fármaco del estudio se agregó al tratamiento DMARD no biológico de fondo. En la visita del Mes 3, los pacientes con placebo avanzaron de forma cegada a una dosis predeterminada de XELJANZ (tofacitinib) de 5 mg o 10 mg dos veces al día como en el Estudio APs-I.

Respuesta clínica

En el Mes 3, los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) 5 mg mg dos veces al día tuvieron tasas de respuesta más altas ($p \leq 0,05$) versus placebo para ACR20, ACR50 y ACR70 en el Estudio APs I y para ACR20 y ACR50 en el Estudio APs II; las tasas de respuesta de ACR70 también fueron más altas para XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día versus placebo en el Estudio APs II, aunque las diferencias versus placebo no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tablas 7 y 8).

Tabla 7: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio APs-I* (que no respondieron a DMARD no biológicos – sin exposición a bloqueadores de TNF)

Grupo tratado	Placebo	XELJANZ 5 mg dos veces al día	
N°	105	107	
	Proporción de respuesta	Proporción de respuesta	Diferencia (%) IC 95% con placebo
Mes 3			
ACR20	33%	50%	17,1 (4,1; 30,2)
ACR50	10%	28%	18,5 (8,3; 28,7)
ACR70	5%	17%	12,1 (3,9; 20,2)

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al DMARD no biológico

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados

Tabla 8: Proporción de pacientes con una respuesta ACR en el estudio APs-II* (que no respondieron adecuadamente al bloqueador TNF).

Grupo tratado	Placebo	XELJANZ 5 mg dos veces al día	
N°	131	131	
	Proporción de respuesta	Proporción de respuesta	Diferencia (%) IC 95% con placebo
Mes 3			
ACR20	24%	50%	26,0 (14,7; 37,2)
ACR50	15%	30%	15,3 (5,4; 25,2)
ACR70	10%	17%	6,9 (-1,3; 15,1)

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al anti-TNF.

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número de pacientes aleatorizados y tratados.

Las mejoras desde el inicio en los componentes de los criterios de respuesta ACR para ambos estudios, se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Componentes de los criterios de respuesta ACR al inicio y a los 3 meses en estudios APs-I y APs-II

Grupo tratado	Respuestas inadecuadas a DMARD no biológicos (sin exposición a bloqueadores de TNF)		No respondieron a bloqueadores de TNF	
	Estudio APs-I*		Estudio APs-II*	
	Placebo	XELJANZ 5 mg dos veces al día	Placebo	XELJANZ 5 mg Dos veces al día
N al inicio	105	107	131	131
Componentes ACR ^a				
Número de articulaciones sensible/dolorosas (0-68)				
Inicio	20,6	20,5	19,8	20,5
Mes 3	14,6	12,2	15,1	11,5
Número de articulaciones inflamadas (0-66)				
Inicio	11,5	12,9	10,5	12,1
Mes 3	7,1	6,3	7,7	4,8
Evaluación del paciente para dolor de artritis ^b				
Inicio	53,2	55,7	54,9	56,4
Mes 3	44,7	34,7	48,0	36,1
Evaluación global del paciente para artritis ^b				
Inicio	53,9	54,7	55,8	57,4
Mes 3	44,4	35,5	49,2	36,9
HAQ-DI ^c				
Inicio	1,11	1,16	1,25	1,26
Mes 3	0,95	0,81	1,09	0,88
Evaluación global del médico de la artritis ^b				
Inicio	53,8	54,6	53,7	53,5
Mes 3	35,4	29,5	36,4	27,0
PCR (mg/L)				
Inicio	10,4	10,5	12,1	13,8
Mes 3	8,6	4,0	11,4	7,7

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

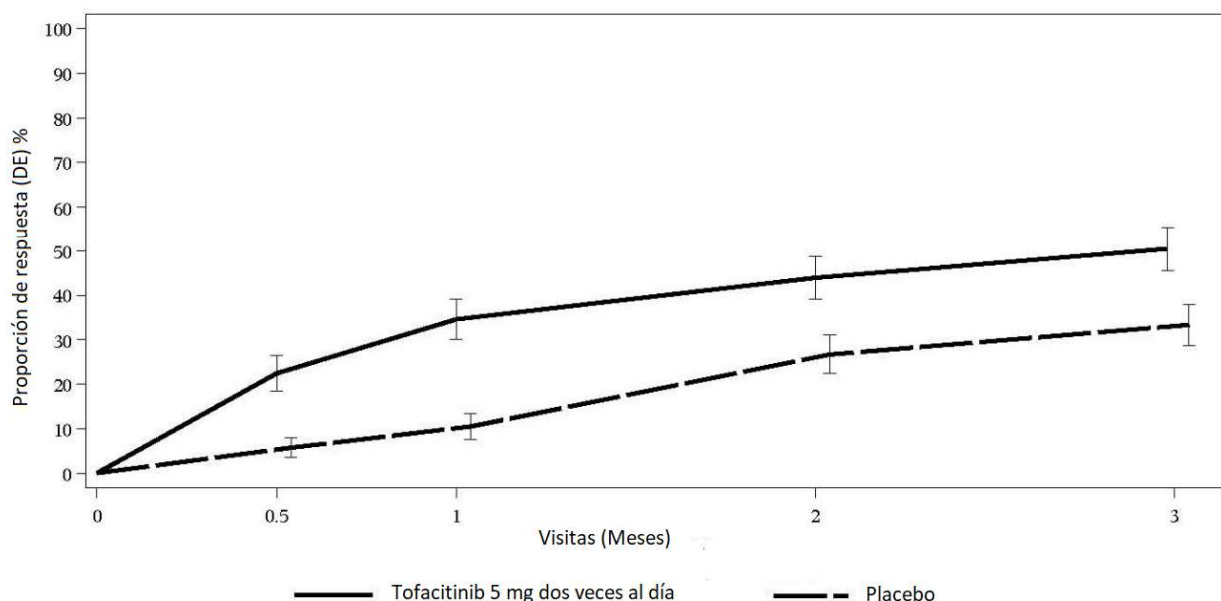
^a Los datos mostrados son valores medios al inicio y al mes 3.

^b Escala visual analógica (EVA): 0 = mejor, 100 = peor.

^c HAQ-DI (por sus siglas en inglés) = Cuestionario de capacidad funcional –Índice de discapacidad: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; categorías: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar, y actividades.

El porcentaje de respuesta a ACR20 por visita para el Estudio APs-I se muestra en la Figura 1. Se observaron respuestas similares en el Estudio APs-II. En ambos estudios, se observó mejoría en la respuesta de ACR20 en XELJANZ (tofacitinib) en la primera visita después del inicio (semana 2).

Figura 6: Porcentaje de respuesta ACR20 por visita a lo largo del mes 3 en el Estudio APs-I*



DE= Desvío estándar

Los sujetos con datos perdidos, se los tomo como que no respondieron al ACR20

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

En pacientes con artritis psoriásica activa, se observó evidencia de beneficio en entesitis y dactilitis con el tratamiento XELJANZ (tofacitinib).

Función física

La mejora en el funcionamiento físico fue medida por el HAQ-DI. Los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día demostraron una mejoría significativamente mayor ($p \leq 0,05$) desde el inicio hasta el Mes 3 en el funcionamiento físico, en comparación con el placebo (Tabla 10).

Tabla 10: Cambio desde el inicio por la HAQ-DI en los Estudios APs-I y APs-II

Cambios desde el inicio hasta el mes 3 en los mínimos cuadrados promedio				
	Respuesta inadecuada a los DMARD no biológicos ^b (sin exposición a bloqueador de TNF)		Respuesta inadecuada a los bloqueadores de TNF ^c	
	Estudio APs-I*		Estudio APs-II*	
Grupo tratado	Placebo	XELJANZ 5 mg dos veces al día	Placebo	XELJANZ 5 mg dos veces al día
N°	104	107	131	129
Cambio en mínimos cuadrados promedio al inicio	-0,18	-0,35	-0,14	-0,39
Diferencia con el Placebo (IC 95%)	-	-0,17 (-0,29, -0,05)	-	-0,25 (-0,38, -0,13)

* Sujetos que recibieron 1 DMARD no biológico concomitante.

^a N es el número total de sujetos en el análisis estadístico.

^b Respuesta inadecuada a por lo menos 1 DMARD no biológico, a causa de falta de eficacia y/o tolerabilidad

^c Respuesta inadecuada a por lo menos 1 bloqueador de TNF a causa de falta de eficacia y/o tolerabilidad.

En el Estudio APs-I, la tasa de respuesta HAQ-DI (respuesta definida como mejoría desde el inicio del estudio $\geq 0,35$) en el Mes 3 fue del 53% en pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día, y 31% en pacientes que recibieron placebo. Se observaron respuestas similares en el Estudio APs-II.

Otros resultados relacionados con la salud

El estado general de salud se evaluó mediante la encuesta de salud de forma abreviada (SF-36). En los estudios APs-I y APs-II, los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día tuvieron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con placebo en el puntaje de Resumen de Componentes Físicos (PCS por sus siglas en inglés), pero no en el Puntaje de Componente Mental (MCS por sus siglas en inglés) en el mes 3. Los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día informaron una mejora consistentemente mayor en comparación con el placebo en las categorías de funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad y funcionamiento social, pero no en función física, salud general, función emocional o salud mental.

Respuesta Radiográfica

El efecto del tratamiento sobre la inhibición de la progresión radiográfica en la artritis psoriásica no pudo establecerse a partir de los resultados del Estudio APs-I.

Colitis Ulcerosa (CU)

Ensayos de inducción (Estudio CU-I [NCT01465763] y Estudio CU-II [NCT01458951])

En dos ensayos de inducción idénticos (CU-I y CU-II), 1139 pacientes fueron asignados al azar (598 y 541 pacientes, respectivamente) a tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo con una relación de asignación de tratamiento de 4:1. Estos ensayos incluyeron pacientes adultos con CU de actividad moderada a grave (puntuación de Mayo total de 6 a 12, con una puntuación de endoscopia de al menos 2, y puntuación de sangrado rectal de al menos 1) y que habían fallado o eran intolerantes a al menos 1 de los siguientes tratamientos: corticosteroides orales o intravenosos, azatioprina, 6-MP o bloqueadores de TNF. XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico (ver Indicaciones y Posología y Modo de Administración).

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de puntuación de Mayo (0 a 12), que consta de cuatro puntuaciones (0 a 3 para cada puntuación): frecuencia de las deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global del médico. Se definió una puntuación de endoscopia de 2 por eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones; se definió una puntuación de endoscopia de 3 por sangrado espontáneo y ulceración.

Se permitió a los pacientes usar dosis estables de aminosalicilatos orales y corticosteroides (dosis diarias de prednisona de hasta 25 mg equivalentes). No se permitieron inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas) para los pacientes con CU durante estos estudios.

Un total de 52%, 73% y 72% de los pacientes habían fallado previamente o eran intolerantes a los bloqueadores del TNF (51% en el Estudio CU-I y 52% en el Estudio CU-II), corticosteroides (75% en el Estudio CU-I y 71 % en el estudio CU-II), y/o inmunosupresores (74% en el estudio CU-I y 70% en el estudio CU-II), respectivamente.

El 47% de los pacientes recibió corticosteroides orales como tratamiento concomitante para la CU (45% en el Estudio CU-I y 48% en el Estudio CU-II) y el 71% recibió aminosalicilatos concomitantes como tratamiento para la CU (71% en el Estudio CU-I , y 72% en el estudio CU-II). Las características clínicas basales fueron generalmente similares entre los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) y los pacientes que recibieron placebo.

El criterio de valoración primario del estudio CU-I y el estudio CU-II fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 8, y el criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8.

Los resultados de eficacia de los estudios CU-I y CU-II, basados en la endoscopia de lectura central, se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplen con los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria en la semana 8 (Estudio de inducción CU-I y Estudio CU-II, lectura de endoscopia central)

Estudio CU-I			
Criterio de valoración	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)
Remisión a la semana 8 ^a			
Población total	N=122 8%	N=476 18%	10%* (4,3 - 16,3)
Con falla previa abloqueador de TNF ^b	N=64 2%	N=243 11%	
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=58 16%	N=233 26%	
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d			
Población total	N=122 16%	N=476 31%	16%** (8,1 - 23,4)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=64 6%	N=243 23%	
Sin falla previa abloqueador de TNF ^c	N=58 26%	N=233 40%	
Estudio UC-II			
Criterio de valoración	Placebo	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)
Remisión a la semana 8 ^a			
Población total	N=112 4%	N=429 17%	13%** (8,1 - 17,9)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=60 0%	N=222 12%	
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=52 8%	N=207 22%	
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 8 ^d			
Población total	N=112 12%	N=429 28%	17%** (9,5 - 24,1)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=60 7%	N=222 22%	
Sin falla previa a bloqueador de TN ^c	N=52 17%	N=207 36%	

* valor de p <0,01, ** valor de p <0,001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤ 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.

^b En este programa, la falla del bloqueador de TNF anterior se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.

^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del FNT.

^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

Respuesta clínica a la semana 8

La respuesta clínica se definió como una disminución desde el inicio en la puntuación de Mayo de ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$, acompañada de una disminución en la puntuación parcial para el sangrado rectal de ≥ 1 punto o puntuación absoluta para el sangrado rectal de 0 ó 1.

La respuesta clínica se observó en el 60% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 33% de los pacientes con placebo en el Estudio CU-I y el 55% en comparación con el 29% en el Estudio CU-II.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 8

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó en el 7% de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 2% de los pacientes con placebo en ambos Estudios CU-I y CU-II.

Sangrado rectal y frecuencia de heces

Las disminuciones en el sangrado rectal y en la puntuación de la frecuencia de las deposiciones se observaron tan pronto como en la Semana 2 en pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib).

Prueba de mantenimiento (Estudio CU-III [NCT01458574])

Un total de 593 pacientes que completaron los ensayos de inducción (CU-I o CU-II) y lograron una respuesta clínica fueron aleatorizados con una relación de asignación de tratamiento de 1:1:1 a tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo durante 52 semanas en el estudio CU-III. Tofacitinib 5 mg dos veces al día es la dosis recomendada para la terapia de mantenimiento; limite el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día más allá de la inducción a aquellos pacientes con pérdida de respuesta que no tienen riesgo aumentado de TEV y no respondieron a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con un bloqueador del TNF. Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento debe usarse durante el menor tiempo posible (ver Posología y Modo de Administración).

Al igual que en los ensayos de inducción, a los pacientes se les permitió usar dosis estables de aminosalicilatos orales; sin embargo, se requirió una reducción gradual de los corticosteroides al ingresar a este estudio para los pacientes que recibían corticosteroides al inicio del estudio. No se permitieron los inmunosupresores concomitantes (inmunomoduladores orales o terapias biológicas). El inicio del estudio CU-III179 (30%) pacientes en remisión, 289 (49%) pacientes recibiendo corticoesteroides orales 265 (45%), 445 (75%) y 413 (70%) pacientes que han fallado o eran intolerantes a la terapia con bloqueadores de TNF, corticoesteroides e inmunosupresores, respectivamente.

El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión en la semana 52. Hubo dos criterios de valoración secundarios clave: la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico en la semana 52, y la proporción de pacientes con remisión sostenida sin corticosteroides tanto en la semana 24 como en la semana 52, entre los pacientes en remisión al inicio del estudio CU-III.

Los resultados de eficacia del Estudio CU-III en base a los resultados de la endoscopia de lectura central se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Proporción de pacientes que cumplen con los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria clave en el estudio de mantenimiento CU-III (lectura de endoscopia central)

Criterio de valoración	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)	
				Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
Remisión a la semana 52 ^a					
Población total	N=198 11%	N=198 34%	N=197 41%	23%* (15,3 – 31,2)	30%* (21,4 – 37,6)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=89 11%	N=83 24%	N=93 37%		
Sin falla previa a bloqueador de TNF ^c	N=109 11%	N=115 42%	N=104 44%		

Criterio de valoración	Placebo	Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día	Diferencia del tratamiento versus el placebo (95% IC)	
				Tofacitinib 5 mg dos veces al día	Tofacitinib 10 mg dos veces al día
Mejora del aspecto de la mucosa por endoscopia a la semana 52^d					
Población total	N=198 13%	N=198 37%	N=197 46%	24%* (16,0 – 32,5)	33%* (24,2 – 41,0)
Con falla previa a bloqueador de TNF ^b	N=89 12%	N=83 30%	N=93 40%		
Sin falla previa abloqueador de TNF ^c	N=109 14%	N=115 43%	N=104 51%		
Remisión sostenida sin corticosteroides en la semana 24 y en la semana 52 entre los pacientes en remisión al inicio del estudio^e					
Población total	N=59 5%	N=65 35%	N=55 47%	30%* (17,4 - 43,2)	42%* (27,9 - 56,5)
Con falla previa abloqueador de TNF ^b	N=21 5%	N=18 22%	N=18 39%		
Sin falla previa abloqueador de TNF ^c	N=38 5%	N=47 40%	N=37 51%		

* valor de p <0,0001.

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes en el conjunto de análisis; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a La remisión se definió como la remisión clínica (una puntuación de Mayo ≤ 2 sin puntaje individual > 1) y el puntaje de sangrado rectal de 0.

^b En este programa, la falla anterior del bloqueador de TNF se definió como respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia con bloqueadores de TNF.

^c Los pacientes en este grupo habían fallado una o más terapias convencionales (corticosteroides, azatioprina, 6 mercaptopurina) pero no tenían antecedentes de fracaso previo de la terapia con bloqueadores del TNF.

^d La mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación de endoscopia Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular).

^e La remisión sostenida sin corticosteroides se definió como estar en remisión y no tomar corticosteroides durante al menos 4 semanas antes de la visita, tanto en la semana 24 como en la semana 52.

Mantenimiento de la respuesta clínica

El mantenimiento de la respuesta clínica se definió como la proporción de pacientes que cumplieron con la definición de respuesta clínica (definida como una disminución del puntaje inicial de Mayo del estudio de inducción (CU-I, CU-II) de ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$, junto de una disminución en la puntuación parcial de hemorragia rectal de ≥ 1 punto o puntuación parcial de hemorragia rectal de 0 o 1) tanto al inicio del tratamiento como en la semana 52 del estudio CU-III. El mantenimiento de la respuesta clínica se observó en el 52% del grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y en el 62% del grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con el 20% de los pacientes con placebo.

Mantenimiento de la remisión (entre pacientes en remisión al inicio del estudio)

De los 179 pacientes que se encontraban en remisión al inicio del estudio CU-III (N=59 para placebo, N=65 para tofacitinib 5 mg dos veces al día, N=55 para tofacitinib 10 mg dos veces al día), 46% en el grupo tofacitinib 5 mg dos veces al día y el 56% en el grupo tofacitinib 10 mg dos veces al día mantuvieron la remisión en la semana 52 en comparación con el 10% de los pacientes con placebo.

Normalización del aspecto endoscópico de la mucosa

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como una puntuación endoscópica de Mayo de 0 y se observó en la semana 52 en el 15% de los pacientes en el grupo tofacitinib 5 mg dos veces al día y el 17% de los pacientes en el grupo tofacitinib 10 mg dos veces al día en comparación con 4% de los pacientes con placebo.

Estudio de extensión abierto (Estudio CU-IV [NCT01470612])

En el Estudio CU-IV, se trataron 914 pacientes de los cuales 156 recibieron 5 mg dos veces al día y 758 recibieron 10 mg dos veces al día.

De los 905 pacientes que fueron asignados a tofacitinib 10 mg dos veces al día en los estudios de inducción de 8 semanas (estudio CU-I o estudio CU-II), 322 pacientes completaron los estudios de inducción, pero no lograron una respuesta clínica. De estos 322 pacientes, 291 continuaron recibiendo tofacitinib 10 mg dos veces al día (abierto) y tenían datos disponibles después de 8 semanas adicionales en el Estudio UC-IV. Después de 8 semanas adicionales (un total de 16 semanas de tratamiento), 148 pacientes lograron una respuesta clínica y 25 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica central). Entre los 143 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 16 semanas y tenían datos disponibles en la semana 52, 66 pacientes lograron la remisión (según la lectura endoscópica local) después del tratamiento continuo con tofacitinib 10 mg dos veces al día durante 52 semanas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

- No comenzar el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con recuento absoluto de linfocitos menor a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 células/mm³ o que tienen niveles de hemoglobina menores a 9 g/dL.
- Se recomienda la interrupción de la dosis para el manejo de linfopenia, neutropenia y anemia (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).
- Interrumpa el uso de XELJANZ (tofacitinib) si el paciente desarrolla una infección seria, hasta que la infección esté controlada.
 XELJANZ (tofacitinib) se administra en forma oral con o sin alimentos.

Artritis reumatoidea y Artritis Psoriásica

La tabla 13 muestra la dosis recomendada diaria en adultos de XELJANZ (tofacitinib) y los ajustes de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP2C19 y/o CYP3A4 concomitantemente, pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo pero no limitado a aquellos pacientes con insuficiencia severa, que están siendo sometidos a hemodiálisis) o hepática moderada a severa, con linfopenia, neutropenia o anemia.

Tabla 13. Dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica

	XELJANZ (tofacitinib)
Pacientes adultos	5 mg dos veces al día
Pacientes que reciben: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores potentes de CYP3A4 (ej., ketoconazol), • Inhibidor(es) moderados de CYP3A4 con un potente inhibidor(es) de CYP2C19 (ej., fluconazol) (ver <i>Interacciones Medicamentosas</i>)	5 mg una vez al día
Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada o severa (ver <i>Poblaciones Específicas</i>) • Insuficiencia hepática moderada (ver <i>Advertencias y Precauciones, Uso en poblaciones especiales</i>) 	5 mg una vez al día Para pacientes que reciben hemodiálisis, la dosis debe ser administrada luego de la sesión de diálisis, los días de diálisis. Si se tomó una dosis antes del procedimiento de la diálisis, no se recomienda tomar una dosis suplementaria luego de la diálisis
Pacientes con recuento de linfocitos menor a 500 células/mm ³ , confirmado por pruebas repetitivas	Discontinuar la dosis
Pacientes con un recuento total de neutrófilos de 500 a 1000 células/mm ³	Interrumpir la dosis. Cuando el recuento total de neutrófilos es mayor a 1000, reanudar con 5 mg dos veces al día.
Pacientes con un recuento total de neutrófilos menor a 500 células/mm ³	Discontinuar la dosis
Pacientes con hemoglobina menor a 8 g/dL o una disminución de más de 2 g/dL	Interrumpir la dosis hasta que los valores de la hemoglobina se hayan normalizado

XELJANZ puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos no

biológicos modificadores de la enfermedad para Artritis Reumatoidea.

XELJANZ (tofacitinib) se usa en combinación con antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARS) para Artritis Psoriásica. La eficacia de XELJANZ (tofacitinib) como monoterapia no ha sido estudiada en artritis psoriásica.

No se recomienda el uso de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Cambio de XELJANZ (tofacitinib) comprimidos a XELJANZ XR (tofacitinib) comprimidos recubiertos de liberación extendida

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg una vez por día, al siguiente día de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Colitis Ulcerosa

Tratamiento de inducción

La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas.

En los pacientes que no alcancen un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. La terapia de inducción con tofacitinib se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16.

Tratamiento de mantenimiento

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento es de 5 mg dos veces al día.

No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso (TEV), a menos que no haya otro tratamiento alternativo adecuado disponible (ver *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

Para los pacientes con colitis ulcerosa que no tienen riesgo aumentado de TEV (ver *Advertencias y Precauciones*), se puede considerar tofacitinib 10 mg dos veces al día si el paciente experimenta una disminución de la respuesta con tofacitinib de 5 mg dos veces al día y no respondió a las opciones de tratamiento alternativas para la colitis ulcerosa, como el tratamiento con un bloqueador del TNF. Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento, debe usarse durante el menor tiempo posible.

Use la dosis efectiva más baja necesaria para mantener la respuesta.

En pacientes que han respondido al tratamiento con tofacitinib, los corticosteroides se pueden reducir y/o suspender de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Interacciones farmacológicas: La dosis diaria total de tofacitinib se debe reducir a la mitad en pacientes que estén tomando inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y en pacientes que estén tomando de forma concomitante 1 o más medicamentos que den como resultado una inhibición moderada del CYP3A4, así como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) (ver *Interacciones medicamentosas*) de la siguiente manera:

- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg una vez al día en pacientes que estén tomando 5 mg dos veces al día.
- La dosis de tofacitinib se debe reducir a 5 mg dos veces al día en pacientes que estén tomando 10 mg dos veces al día.

Interrupción de la dosis y suspensión del tratamiento: Tal y como se describe a continuación, las recomendaciones para la interrupción temporal o la suspensión permanente del tratamiento se hacen de acuerdo a la gravedad de las alteraciones analíticas.

- Recuento absoluto de linfocitos (RAL) bajo

Valor analítico
(células/mm³)

Recomendación

RAL inferior a 500 Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo

Valor analítico
(células/mm³)

Recomendación

RAN entre 500 y 1.000 En caso de reducciones persistentes (2 valores secuenciales en análisis rutinarios) en este rango, el tratamiento se debe reducir o interrumpir hasta que el RAN sea superior a 1.000.
 Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a tofacitinib 5 mg dos veces al día.
 Para los pacientes que estén tomando tofacitinib 5 mg dos veces al día, la dosis se debe interrumpir.
 Cuando el RAN sea superior a 1.000, debe reanudar el tratamiento según sea clínicamente apropiado.

RAN inferior a 500 Si al repetir el análisis en el plazo de 7 días se confirma el valor analítico, el tratamiento debe interrumpirse.

- Valor de hemoglobina bajo

Valor analítico
(g/dl)

Recomendación

Reducción superior a 2 g/dl o inferior a 8,0 g/dl (confirmado en las pruebas de repetición) El tratamiento se debe interrumpir hasta que los valores de hemoglobina se hayan normalizado

Insuficiencia hepática

Ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Clasificación	Ajuste de dosis
Leve	Child-Pugh A	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	Child-Pugh B	- Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día (ver Farmacología Clínica, Farmacocinética).
Grave	Child-Pugh C	Tofacitinib no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal

Insuficiencia renal	Clearance de creatinina	Ajuste de dosis
Leve	50-80 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Moderada	30-49 ml/min	No es necesario ajustar la dosis.
Grave (incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis)	< 30 ml/min	- Si la dosis indicada en una función renal normal es de 5 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg una vez al día. - Si la dosis indicada en una función renal normal es de 10 mg dos veces al día, la dosis se debe reducir a 5 mg dos veces al día. - Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis (ver

		Farmacología Clínica, Farmacocinética).
--	--	---

CONTRAINDICACIONES

El uso de XELJANZ (tofacitinib) está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a tofacitinib o a algún otro componente de XELJANZ (tofacitinib).
- Tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Insuficiencia hepática grave (ver *Posología y Modo de Administración*).
- Embarazo y lactancia (ver *Advertencias y Precauciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con tofacitinib poseen un alto riesgo de presentar infecciones que puedan requerir hospitalización o producir la muerte (ver a continuación en *Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*). La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

Si se presenta una infección seria, suspender XELJANZ (tofacitinib) hasta que se controle la infección.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Antes de usar tofacitinib y durante el tratamiento, realizar una prueba por tuberculosis latente y si es positiva, iniciar un tratamiento para la tuberculosis antes de tofacitinib.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluso criptococosis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada en lugar de localizada.
- Infecciones bacterianas, virales (incluyendo *herpes zoster*) y de otro tipo debido a patógenos oportunistas.

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con tofacitinib antes de emplearlo en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con tofacitinib, incluso por el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado de la prueba por tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento (ver a continuación).

TUMORES MALIGNOS

Se han observado linfoma y otros tumores malignos en pacientes tratados con tofacitinib. Se ha observado trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein Barr en un porcentaje elevado de pacientes con trasplante renal tratados con tofacitinib y medicamentos inmunosupresores concomitantes (ver a continuación *Advertencias y Precauciones*).

MORTALIDAD

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un amplio estudio de seguridad posterior a la comercialización (ver a continuación *Advertencias y Precauciones*).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV en un estudio clínico con tofacitinib en comparación con los bloqueadores de TNF (ver a continuación *Advertencias y Precauciones*).

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en colitis ulcerosa no se recomienda en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (ver *Posología y Modo de Administración*).

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias, y a veces mortales, debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros oportunistas en pacientes que recibieron tofacitinib. Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de tofacitinib incluyeron neumonía, celulitis, *herpes zoster*, infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. Entre las infecciones oportunistas, se informaron con el uso de tofacitinib tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, criptococosis histoplasmosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, *herpes zoster* multidermatómico, citomegalovirus, virus BK y listeriosis. Algunos pacientes presentaron enfermedad diseminada en lugar de localizada y generalmente recibían agentes inmunomoduladores concomitantes tales como metotrexato o corticosteroides.

En la población con colitis ulcerosa, el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día se asoció con un riesgo mayor de infecciones serias en comparación con 5 mg dos veces al día. Además, las infecciones oportunistas de *herpes zoster* (incluyendo meningoencefalitis, infecciones oftalmológicas y cutáneas diseminadas) se observaron en pacientes que fueron tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día.

También pueden ocurrir otras infecciones serias que no se informaron en los estudios clínicos (por ejemplo coccidioidomicosis).

Evite administrar XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con una infección grave activa, incluso infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzar en pacientes que presenten lo siguiente:

- infección crónica o recurrente
- hayan sido expuestos a tuberculosis
- antecedentes de una infección seria u oportunista
- hayan residido o viajado en zonas de tuberculosis endémica o micosis endémica
- afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección
- mayores de 65 años

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ (tofacitinib). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) si un paciente presenta una infección seria, una infección oportunista, o sepsis. Un paciente que presenta una infección nueva durante el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) debe ser sometido a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido, se debe comenzar una terapia antimicrobiana apropiada y el paciente debe ser controlado de cerca.

También se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, o en aquellos que desarrollan enfermedad pulmonar intersticial, ya que pueden ser más propensos a infecciones. Se han notificado acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con resultado de muerte) en pacientes tratados con tofacitinib en ensayos clínicos de AR y en la fase posterior a la comercialización, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) en estos acontecimientos. Al conocerse que los pacientes asiáticos con AR tienen un riesgo mayor de enfermedad pulmonar intersticial, se debe tener precaución en el tratamiento de estos pacientes. Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes (ver *Uso geriátrico*). En pacientes mayores de 65 años, tofacitinib únicamente se debe considerar si no hay un tratamiento alternativo adecuado disponible.

El riesgo de infección puede ser mayor con el aumento de los grados de linfopenia y se debe considerar el recuento de linfocitos al evaluar el riesgo individual de infección del paciente. Se recomiendan criterios de discontinuación y monitorización de la linfopenia (ver *Posología y Modo de Administración*).

Tuberculosis

Los pacientes deben ser evaluados por infección latente o activa antes y por lineamientos aplicables durante la administración de XELJANZ (tofacitinib).

También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de la administración de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con un antecedente de tuberculosis latente o activa y en quienes no se puede confirmar un ciclo adecuado de tratamiento, y en pacientes con un resultado negativo para la prueba de tuberculosis latente pero que poseen factores de riesgo para desarrollar infección por tuberculosis. Se recomienda consultar un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para que ayude a tomar la decisión sobre la conveniencia de comenzar una terapia anti-tuberculosis en un paciente en particular.

Se debe controlar de cerca a los pacientes por la aparición de signos y síntomas de tuberculosis, incluso a los pacientes cuyo resultado de la prueba por infección de tuberculosis latente fuera negativo antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con terapia antimicobacteriana estándar antes de la administración de XELJANZ (tofacitinib).

Reactivación viral

Se observó reactivación viral, incluso casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, *herpes zoster*), en estudios clínicos con tofacitinib. Se han reportados casos postcomercialización de reactivación de Hepatitis B, en pacientes tratados con tofacitinib. Se desconoce el impacto de XELJANZ (tofacitinib) sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que fueron positivos para hepatitis B o C. La detección del virus de hepatitis debe realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de comenzar la terapia con XELJANZ (tofacitinib). El riesgo de *herpes zoster* se incrementa en pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) y parece ser mayor en pacientes tratados con tofacitinib en Japón y Corea.

Mortalidad

Los pacientes con artritis reumatoidea de 50 años de edad y mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) tratado con tofacitinib 10 mg dos veces al día tuvieron una tasa más alta de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita por CV, en comparación con los tratados con tofacitinib 5 mg administrado dos veces al día o bloqueadores de TNF en un estudio de seguridad a gran escala posterior a la comercialización.

No se recomienda una dosis de tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la AR o la APs (ver *Posología y Modo de Administración*).

Para el tratamiento de la CU, use XELJANZ a la dosis efectiva más baja y durante el menor tiempo necesario para lograr/mantener la respuesta terapéutica (ver *Posología y Modo de Administración*).

Tumores malignos y trastornos linfoproliferativos

Considerar los riesgos y beneficios de XELJANZ (tofacitinib) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con un tumor maligno conocido diferente a cáncer de piel de no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) tratado con éxito o cuando se considere continuar con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes que presentan un tumor maligno. Se observaron tumores malignos en los estudios clínicos de tofacitinib (ver *Reacciones Adversas*).

En los siete estudios clínicos controlados de artritis reumatoidea, se diagnosticaron 11 tumores sólidos y un linfoma en 3328 pacientes que recibieron tofacitinib con o sin DMARD, en comparación con 0 tumores sólidos y 0 linfomas en 809 pacientes del grupo placebo con o sin DMARD durante los primeros 12 meses de exposición. También se observaron tumores sólidos y linfomas en los estudios de extensión a largo plazo realizados en pacientes con artritis reumatoidea que fueron tratados con tofacitinib.

Durante los 2 ensayos clínicos controlados en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 tumores malignos, excluyendo cáncer de piel no melanoma (NMSC por sus siglas en inglés) en 474 pacientes que recibieron tofacitinib más DMARD no biológico (exposición de 6 a 12 meses) en comparación con 0 tumores malignos en 236 pacientes en el placebo más DMARD no biológico (3 meses de exposición) y 0 tumores malignos en 106 pacientes en el grupo con adalimumab más DMARD no biológico (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. También se han observado tumores malignos en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con artritis psoriásica tratados con tofacitinib.

Durante los estudios clínicos controlados para CU (8 semanas de inducción y 52 semanas de mantenimiento), que incluyeron 1220 pacientes, se observaron 0 casos de cáncer sólido o linfoma en pacientes tratados con tofacitinib. En

el estudio de extensión a largo plazo, las neoplasias malignas (incluidos los cánceres sólidos y los linfomas) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día.

En los estudios controlados de Fase 2B de determinación de la dosis realizados en pacientes con trasplante renal *de novo*, todos los que recibieron tratamiento de inducción con basiliximab, altas dosis de corticosteroides, y productos de ácido micofenólico, se observó trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante relacionado con el Virus de Epstein-Barr en 5 de 218 pacientes tratados con tofacitinib (2,3%) en comparación con 0 de 111 pacientes tratados con ciclosporina.

Se observaron otros tumores malignos en estudios clínicos y durante la postcomercialización, incluyendo pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha reportado cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda un examen periódico de la piel para los pacientes que poseen mayor riesgo de cáncer de piel. En la población de CU, el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib), 10 mg dos veces al día se asoció con un mayor riesgo de NMSC.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han observado eventos graves de TEV que incluyen embolia pulmonar (EP), algunos de los cuales fueron fatales, y trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes tratados con tofacitinib. Se observó un aumento del riesgo dependiente de la dosis para TEV en un estudio clínico con tofacitinib en comparación con los bloqueadores de TNF (*ver Reacciones Adversas*).

Tofacitinib debe usarse con precaución en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, independientemente de la indicación y la dosis.

Tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento en colitis ulcerosa no se recomienda en pacientes con factores conocidos de riesgo para TEV, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible (*ver Posología y Modo de Administración*).

Los factores de riesgo de TEV incluyen TEV previo, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio (dentro de los 3 meses anteriores), insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, trastorno de la coagulación hereditario, tumores malignos. También se deben considerar factores de riesgo adicionales de TEV como edad, obesidad (IMC ≥ 30), diabetes, hipertensión y tabaquismo. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con tofacitinib para evaluar los cambios en el riesgo de TEV.

Evalúe inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspenda el tratamiento con tofacitinib en pacientes con sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con tofacitinib realizados en pacientes, si bien se desconoce el rol de la inhibición de JAK en estos eventos. En estos estudios, muchos pacientes con Artritis Reumatoidea han recibido terapia concomitante con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

No hubo diferencias perceptibles en la frecuencia de perforación gastrointestinal entre el placebo y los grupos de XELJANZ (tofacitinib) en los ensayos clínicos de pacientes con Colitis Ulcerosa, y muchos de ellos estaban recibiendo corticosteroides concomitantes.

XELJANZ (tofacitinib) se debe emplear con precaución en pacientes que puedan tener un alto riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis o que estén tomando AINEs). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales se deben evaluar rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal (*ver Reacciones Adversas*).

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR y APs tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.

Hipersensibilidad

Se observó en pacientes tratados con tofacitinib, reacciones como angioedema y urticaria, que podrían reflejar una hipersensibilidad al medicamento. Algunos eventos fueron serios. Si ocurriera una reacción de hipersensibilidad seria, suspender rápidamente el tratamiento con tofacitinib mientras se evalúa la(s) causa(s) potencial(es) de la reacción (ver *Reacciones Adversas*).

Anomalías de laboratorio

Anomalías en los Linfocitos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con linfocitosis inicial a un mes de la exposición seguido por una disminución gradual del recuento medio absoluto de linfocitos por debajo de los valores iniciales de aproximadamente el 10% durante 12 meses de tratamiento. Los recuentos de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con un bajo recuento de linfocitos (es decir, menos de 500 células/mm³). No se recomienda el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes que presentan un recuento absoluto de linfocitos confirmado inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de linfocitos al inicio y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en recuentos de linfocitos.

Neutropenia

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con el placebo.

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos (es decir, recuento absoluto de neutrófilos menor de 1000 células/mm³). Para los pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos continuo de 500-1000 células/mm³, suspender la dosis de XELJANZ (tofacitinib) hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea mayor o igual a 1000 células/mm³. No se recomienda el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes que presentan un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 células/mm³.

Controlar los recuentos de neutrófilos al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de recuento absoluto de neutrófilos.

Anemia

Evitar el inicio del tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con un bajo nivel de hemoglobina (es decir, menos de 9 g/dl). Se debe suspender el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en los pacientes que presenten niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl o en quienes el valor de hemoglobina disminuya en más de 2 g/dl mientras reciben tratamiento.

Controlar los valores de hemoglobina al inicio y después de 4-8 semanas de tratamiento y cada 3 meses en adelante. Ver *Posología y Modo de Administración* para las modificaciones recomendadas basadas en los resultados de hemoglobina.

Elevación de las Enzimas hepáticas

El tratamiento con tofacitinib se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el placebo. La mayoría de estas alteraciones tuvieron lugar en estudios que emplearon un tratamiento de base con DMARD (principalmente metotrexato).

Se recomienda un control rutinario de las pruebas hepáticas y la rápida investigación de las causas de elevaciones de enzimas hepáticas para identificar los posibles casos de lesión hepática inducida por el fármaco. Si se presume una lesión hepática inducida por el fármaco, suspender la administración de XELJANZ (tofacitinib) hasta que se excluya este diagnóstico.

Elevación de los Lípidos

El tratamiento con tofacitinib se asoció con aumentos dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos que incluyen colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos generalmente se observaron dentro de las 6 semanas. No hubo cambios clínicamente relevantes en la proporción de colesterol LDL/HDL. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad.

Se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos después de aproximadamente 4-8 semanas de haber iniciado el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib).

Abordar a los pacientes según los lineamientos clínicos [por ejemplo, el Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)] para el manejo de hiperlipidemia.

Vacunas

Evite la administración de vacunas a virus vivos concomitantemente con XELJANZ (tofacitinib). El intervalo entre las vacunas a virus vivos y el inicio de la terapia con tofacitinib, debe estar de acuerdo con los lineamientos de vacunación, respecto a los agentes inmunosupresores.

Un paciente experimentó la diseminación de la cepa vacunal del virus de la varicela zoster, 16 días después de la vacunación con la vacuna a virus vivos atenuados (Zostavax) y dos días después de comenzar el tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. El paciente no tuvo exposición a la varicela, como se evidenció en antecedentes previos sin infección por varicela y sin anticuerpos anti-varicela al inicio del estudio. Se suspendió tofacitinib y el paciente se recuperó después del tratamiento con dosis estándar de medicación antiviral.

Actualizar las inmunizaciones según los lineamientos vigentes sobre inmunización antes de comenzar el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La Tabla 14 incluye medicamentos con interacciones farmacológicas clínicamente importantes cuando se administran concomitantemente con tofacitinib e instrucciones para prevenirlos o controlarlos.

Tabla 14: Interacciones clínicas relevantes que afectan a tofacitinib cuando se administran concomitantemente con otros medicamentos

Inhibidores potentes del CYP3A4 (ej ketoconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve aumentada
<i>Intervención</i>	Se recomienda ajuste de dosis de XELJANZ (tofacitinib) (ver <i>Posología y Modo de Administración y Farmacología clínica, figura 3</i>)
Inhibidores moderados del CYP3A4 administrados con inhibidores potentes CYP2C19 (ej fluconazol)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve aumentada
<i>Intervención</i>	Se recomienda ajuste de dosis de XELJANZ (tofacitinib) (ver <i>Posología y Modo de Administración y Farmacología clínica, figura 3</i>)
Inductores potentes del CYP3A4 (ej rifampicina)	
<i>Impacto Clínico</i>	La exposición de tofacitinib se ve disminuida que puede resultar en la pérdida o reducción de la respuesta clínica
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concomitante de XELJANZ (tofacitinib) (ver <i>Farmacología clínica, figura 3</i>)
Fármacos inmunosupresores (ej azatioprina, tacrolimus, ciclosporina)	
<i>Impacto Clínico</i>	Riesgo de inmunosupresión agregada. El uso combinado con inmunosupresores potentes o DMARDS biológicos no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoidea y artritis psoriásica
<i>Intervención</i>	No se recomienda la administración concomitante de XELJANZ (tofacitinib) (ver <i>Farmacología clínica, figura 3</i>)

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

En un estudio de toxicología de 39 semanas de duración realizado en monos, la exposición de tofacitinib a niveles de aproximadamente 6 veces la dosis de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 5 mg/kg dos veces al día) generaron linfomas. No se observaron linfomas en este estudio con los niveles de exposición de 1 vez la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg dos veces al día).

El potencial carcinogénico de tofacitinib fue evaluado en estudios de carcinogenicidad en ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración y estudios de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración. Tofacitinib, a niveles de

exposición de aproximadamente 34 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 17 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 200 mg/kg/día) no fue carcinogénico en ratones.

En el estudio de carcinogenicidad oral de 24 meses realizado en ratas Sprague-Dawley, tofacitinib causó tumores benignos de células de Leydig, hibernomas (tumor del tejido adiposo pardo) y timomas benignos con dosis mayores o iguales a 30 mg/kg/día (aproximadamente 42 veces los niveles de exposición en la dosis en humanos de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 21 veces la dosis de 10 mg dos veces al día sobre una base de ABC). No se conoce la importancia de los tumores benignos de células de Leydig para el riesgo en humanos.

Tofacitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa de células bacterianas. Fue positivo para clastogenicidad en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos en presencia de enzimas metabólicas, pero negativo en ausencia de enzimas metabólicas. Tofacitinib fue negativo en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo* y en el ensayo *in vitro* de mutación de CHO/HGPRT y el análisis *in vivo* de síntesis de ADN no programado en hepatocitos de rata.

En ratas, tofacitinib redujo la fertilidad femenina debido a un aumento de la pérdida posterior al implante con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día). No hubo ningún deterioro de la fertilidad de las ratas hembras con niveles de exposición de tofacitinib igual a la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 0,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 1 mg/kg/día). La exposición de tofacitinib en niveles de aproximadamente 133 veces la dosis de 5 mg dos veces al día, y aproximadamente 67 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día) no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos, movilidad de los espermatozoides o concentración espermática.

EMBARAZO

Los datos disponibles con el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado del medicamento con defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la artritis reumatoidea y la colitis ulcerosa durante el embarazo (ver a continuación Consideraciones Clínicas).

Como medida de precaución, el uso de XELJANZ (tofacitinib) está contraindicado durante el embarazo. El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

En estudios de reproducción en animales, se observaron efectos fetocidas y teratogénicos cuando ratas y conejas preñadas recibieron tofacitinib durante el período de organogénesis a exposiciones múltiples de 73 veces y 6,3 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente. Además, en un estudio perinatal y postnatal en ratas, el tofacitinib generó reducciones en el tamaño de la camada viva, la supervivencia postnatal y el peso corporal de las crías con exposiciones múltiples de aproximadamente 73 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg dos veces al día, respectivamente (ver a continuación Datos en animales).

El riesgo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada son desconocidos. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo materno y/o embrionario / fetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados sugieren que el aumento de la actividad de la enfermedad está asociado con el riesgo de desarrollar eventos adversos del embarazo en mujeres con artritis reumatoidea o colitis ulcerosa. Los eventos adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y pequeños para la edad gestacional al nacer.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal realizado en ratas, en el cual las ratas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 146 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día 73 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 100 mg/kg/día en ratas). Los efectos teratogénicos consistieron en malformaciones externas y de los tejidos

blandos como anasarca y defectos del tabique ventricular membranoso, respectivamente, y malformaciones o variaciones esqueléticas (ausencia de arco cervical; fémur, peroné, radio, escápula, tibia y cúbito doblados; esternosis; ausencia de costilla; fémur deforme; costilla bifurcada; costilla soldada; y centro torácico hemicéntrico). Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante compuesta por resorciones tempranas y tardías, que causaron una cantidad reducida de fetos viables. La media del peso corporal del feto fue reducida. No se observó toxicidad del desarrollo en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 58 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 29 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en ratas preñadas).

En el estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos, en el cual las conejas preñadas recibieron tofacitinib durante la organogénesis, el tofacitinib fue teratogénico a niveles de exposición de aproximadamente 13 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 30 mg/kg/día en conejos) con ausencia de signos de toxicidad materna. Los efectos teratogénicos incluyeron toracogastrosquisis, onfalocelo, defectos del tabique ventricular membranoso, y malformaciones craneales/esqueléticas (microstomía, microftalmia), defectos de la línea media y cola. Además, hubo un aumento de pérdida posterior al implante asociada con resorciones tardías. No se observó toxicidad del desarrollo en conejos con niveles de exposición de aproximadamente 3 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 1,5 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en conejas preñadas).

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal realizado en ratas preñadas que recibieron tofacitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de la lactancia, se observaron reducciones en el tamaño de la camada viva, supervivencia posnatal, y pesos de la cría, con niveles de exposición de aproximadamente 73 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 36 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 50 mg/kg/día en ratas). No hubo efectos sobre las evaluaciones del comportamiento y el aprendizaje, madurez sexual o habilidad de las ratas de generación F1 para aparearse y producir fetos viables de generación F2, en ratas con niveles de exposición de aproximadamente 17 veces la dosis en seres humanos de 5 mg dos veces al día y aproximadamente 8,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día (sobre una base de ABC en dosis orales de 10 mg/kg/día en ratas).

LACTANCIA

No hay datos sobre la presencia de tofacitinib en la leche materna, los efectos en un lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. El tofacitinib está presente en la leche de ratas lactantes (ver a continuación *Datos en animales*). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Dadas las reacciones adversas graves observadas en adultos tratados con tofacitinib, como un mayor riesgo de infecciones graves, informe a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento y al menos 18 horas después de la última dosis de XELJANZ (tofacitinib) (aproximadamente 6 vidas medias de eliminación).

Como medida de precaución, el uso de XELJANZ (tofacitinib) está contraindicado durante la lactancia. El médico tratante evaluará el riesgo-beneficio.

Datos en animales

Después de la administración de tofacitinib a ratas lactantes, las concentraciones de tofacitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron paralelas a las del suero, y fueron aproximadamente 2 veces más altas en la leche en comparación con el suero materno en todos los puntos de tiempo medidos.

Hombres y mujeres con potencial de reproducción

Anticoncepción

Mujeres

En un estudio de reproducción en animales, el ABC de tofacitinib en múltiplos de 13 veces la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día y 6,3 veces la dosis de 10 mg dos veces al día demostraron eventos adversos embrionarios.

Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cómo estos hallazgos en animales se relacionan con mujeres con potencial reproductivo tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo para las mujeres con potencial reproductivo.

Infertilidad

Mujeres

En base a hallazgos en ratas, el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) puede llegar a reducir la fertilidad en mujeres con potencial de reproducción (ver *Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad*). Se desconoce si este efecto es reversible.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 3315 pacientes que se registraron en los Estudios I a V para artritis reumatoidea, un total de 505 pacientes con artritis reumatoidea tenían 65 años de edad o más, incluyendo 71 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infección sería entre las personas tratadas con tofacitinib de 65 años o mayores fue superior a la de las que tenían menos de 65 años.

De los 1156 pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) en el programa de colitis ulcerosa, un total de 77 pacientes (7%) tenían 65 años de edad o más. El número de pacientes de 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondieron de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratarla (ver *Advertencias y Precauciones*).

Uso en poblaciones especiales

Uso en diabéticos

Existe una alta incidencia de infecciones en la población diabética en general; por lo tanto se debe tener precaución, cuando se traten pacientes con diabetes.

Insuficiencia Renal

Insuficiencia moderada y severa

Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tratados con tofacitinib tuvieron niveles sanguíneos mayores de tofacitinib que los pacientes tratados con tofacitinib con función renal normal; por lo tanto, se recomienda un ajuste de dosis de tofacitinib en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa incluyendo, pero no limitado a pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis (ver *Posología y Modo de Administración*).

Insuficiencia leve

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia severa

XELJANZ (tofacitinib) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa; por lo tanto, no se recomienda el uso de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia moderada

Los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) con insuficiencia hepática moderada tuvieron una mayor concentración de tofacitinib en la sangre que los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib) con función hepática normal (ver *Propiedades Farmacológicas*). Las concentraciones más altas en sangre pueden aumentar el riesgo de algunas reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda el ajuste de la dosis de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver *Posología y Modo de Administración*).

Insuficiencia leve

No se requiere ajuste de dosis de XELJANZ (tofacitinib) en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Hepatitis B o C Serología

La seguridad y la eficacia de XELJANZ (tofacitinib) no se han estudiado en pacientes positivos al virus de la hepatitis B o a la serología del virus de la hepatitis C.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del prospecto:

- Infecciones serias (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Mortalidad (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Tumores Malignos y Linfoproliferativos (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Tromboembolismo Venoso (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Perforaciones gastrointestinales (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Hipersensibilidad (ver *Advertencias y Precauciones*).
- Anormalidades de laboratorio (ver *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Artritis Reumatoidea

Los estudios clínicos descritos abajo fueron llevados a cabo usando XELJANZ (tofacitinib).

Aunque se estudiaron otras dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es 5 mg dos veces al día. No se recomienda una dosis de tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoidea (ver *Posología y Modo de Administración*).

Los siguientes datos incluyen dos estudios de Fase 2 y cinco estudios de Fase 3 controlados, doble ciego y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis de 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día (292 pacientes) y 10 mg dos veces al día (306 pacientes) en monoterapia, 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día (1044 pacientes) y 10 mg dos veces al día (1043 pacientes) en combinación con DMARD (incluso metotrexato) y placebo (809 pacientes). Los siete protocolos incluyeron cláusulas que indican que los pacientes que reciben placebo deben recibir tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) en el Mes 3 o Mes 6 ya sea según la respuesta del paciente (basado en la actividad de la enfermedad no controlada) o según el diseño, de manera tal que los eventos adversos no siempre pueden ser atribuidos inequívocamente a un tratamiento dado. Por consiguiente, algunos análisis que se indican a continuación incluyen pacientes que cambiaron de tratamiento por diseño o por respuesta del paciente de placebo a XELJANZ (tofacitinib) en ambos grupos de placebo y XELJANZ (tofacitinib) de un intervalo dado. Las comparaciones entre placebo y XELJANZ (tofacitinib) se basaron en los primeros 3 meses de exposición, y las comparaciones entre 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día se basaron en los primeros 12 meses de exposición.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado y doble ciego (incluso los estudios anteriores de fase en desarrollo) y luego participaron en uno de dos estudios de seguridad a largo plazo. El diseño de los estudios de seguridad a largo plazo permitió la modificación de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) según el juicio clínico. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones serias (ver *Advertencias y Precauciones*).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier reacción adversa durante los meses 0 a 3 de exposición en los estudios controlados con placebo y doble ciego fue del 4% para los pacientes que recibieron XELJANZ (tofacitinib) y del 3% para los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, la frecuencia de infecciones fue del 20% y 22% en los grupos de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente, y del 18% en el grupo placebo.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia con XELJANZ (tofacitinib) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, e infecciones de la vías urinarias (4%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente).

Infecciones serias

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 1 paciente (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibió placebo y en 11 pacientes (1,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día o 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 1,1 (-0,4, 2,5) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones serias en 34 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y en 33 pacientes (2,7 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de XELJANZ (tofacitinib) (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de -0,1 (-1,3, 1,2) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día menos 5 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día.

Las infecciones serias que se informaron con mayor frecuencia con el uso de XELJANZ (tofacitinib) incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias (ver *Advertencias y Precauciones*).

Tuberculosis

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informó tuberculosis en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de tofacitinib dos veces al día o 10 mg de tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informó tuberculosis en 0 pacientes que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 6 pacientes (0,5 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,5 (0,1, 0,9) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día.

También se informaron casos de tuberculosis diseminada. La mediana de la exposición a tofacitinib antes del diagnóstico de tuberculosis fue de 10 meses (rango de 152 a 960 días) (ver *Advertencias y Precauciones*).

Infecciones oportunistas (excluida tuberculosis)

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, no se informaron infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron placebo, 5 mg de tofacitinib dos veces al día o 10 mg de tofacitinib dos veces al día.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron infecciones oportunistas en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 4 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0 (-0,5, 0,5) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día.

La mediana de la exposición a XELJANZ (tofacitinib) antes del diagnóstico de una infección oportunista fue de 8 meses (rango de 41 a 698 días) (ver *Advertencias y Precauciones*).

Tumores malignos

Durante los meses 0 a 3 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 0 pacientes que recibieron placebo y en 2 pacientes (0,3 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre los grupos de tratamiento (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,3 (-0,1, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para el grupo combinado que recibió tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día menos placebo.

Durante los meses 0 a 12 de exposición en los siete estudios controlados, se informaron tumores malignos excluido NMSC en 5 pacientes (0,4 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en 7 pacientes (0,6 eventos por 100 pacientes-año) que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día. La diferencia del índice entre las dosis de tofacitinib (y el correspondiente intervalo de confianza del 95%) fue de 0,2 (-0,4, 0,7) eventos por 100 pacientes-año para 10 mg de tofacitinib dos veces al día menos 5 mg de tofacitinib dos veces al día. Uno de estos tumores malignos fue un caso de linfoma que tuvo lugar durante el período de 0 a 12 meses en un paciente tratado con 10 mg de tofacitinib dos veces al día.

Los tipos de tumores malignos más frecuentes, incluso los tumores malignos observados durante la extensión a largo plazo, fueron cáncer de pulmón y de mama, seguido por cáncer gástrico, colorrectal, de células renales, de próstata, linfoma, y melanoma maligno (*ver Advertencias y Precauciones*).

Anormalidades de laboratorio

Linfopenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en los recuentos absolutos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ tuvieron lugar en 0,04% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

Los recuentos confirmados de linfocitos inferiores a 500 células/mm³ se asociaron con un aumento en la incidencia de infecciones tratadas y serias (*ver Advertencias y Precauciones*).

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ tuvieron lugar en 0,07% de los pacientes de los grupos combinados que recibieron 5 mg de tofacitinib dos veces al día y 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante los primeros 3 meses de exposición.

No se observaron disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ en ningún grupo de tratamiento.

No hubo una relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de disminuciones confirmadas en el recuento absoluto de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados (*ver Advertencias y Precauciones*).

Elevación de enzimas hepáticas

Se observaron aumentos confirmados en las enzimas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (3x ULN, por sus siglas en inglés) en los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib). En los pacientes que tuvieron una elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica tal como la reducción de la dosis del DMARD concomitante, suspensión de XELJANZ (tofacitinib) o reducción de la dosis de XELJANZ (tofacitinib), produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En los estudios controlados de monoterapia (0-3 meses), no se observaron diferencias en la incidencia de elevaciones de ALT o AST entre los grupos placebo y los que recibieron 5 mg y 10 mg de tofacitinib dos veces al día. En los estudios controlados del tratamiento de base con DMARD (0-3 meses), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 1,0%, 1,3% y 1,2% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de ALT superiores a 3x ULN en el 0,6%, 0,5% y 0,4% de los pacientes que recibieron placebo, 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informó un caso de lesión hepática inducida por el fármaco en un paciente tratado con 10 mg de tofacitinib dos veces al día durante aproximadamente 2,5 meses. El paciente presentó elevaciones sintomáticas de AST y ALT superiores a 3x ULN y elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 2x ULN que requirieron hospitalizaciones y una biopsia hepática.

Elevación de los Lípidos

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) a un mes de exposición y permanecieron estables en adelante. A continuación se resumen los cambios en los parámetros lipídicos durante los primeros 3 meses de exposición en los estudios clínicos controlados:

- La media del colesterol LDL aumentó un 15% en el grupo que recibió 5 mg de tofacitinib dos veces al día y un 19% en el grupo que recibió 10 mg de tofacitinib dos veces al día.
- La media del colesterol HDL aumentó un 10% en el grupo que recibió 5 mg de tofacitinib dos veces al día y un 12% en el grupo que recibió 10 mg de tofacitinib dos veces al día.
- La media de los cocientes de LDL/HDL permanecieron esencialmente sin cambios en los pacientes tratados con tofacitinib.

En un estudio clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y ApoB disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta al tratamiento con estatina.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros lipídicos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados.

Elevaciones de la Creatinina sérica

En los estudios clínicos controlados se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en la creatinina sérica con el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib). La media del aumento en la creatinina sérica fue <0,1 mg/dl en el análisis de seguridad agrupado de 12 meses. Sin embargo, con el aumento en la duración de la exposición en las extensiones a largo plazo, hasta el 2% de los pacientes suspendieron el tratamiento con XELJANZ (tofacitinib) debido al criterio de suspensión especificado en el protocolo que indicaba un aumento en la creatinina de más del 50% con respecto al valor inicial. Se desconoce la significancia clínica de las elevaciones de creatinina sérica observadas.

Otras reacciones adversas

En la Tabla 15 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes que recibieron 5 mg o 10 mg de XELJANZ (tofacitinib) dos veces al día y en al menos un 1% más que lo observado en los pacientes que recibieron placebo con o sin DMARD.

Tabla 15: Reacciones adversas comunes* en estudios clínicos con XELJANZ (tofacitinib) para el tratamiento de Artritis Reumatoidea con o sin DMARD (0-3 meses).

	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día**	Placebo
Término preferente	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Diarrea	4	3	2
Nasofaringitis	4	3	3
Infección de las vías respiratorias superiores	4	4	3
Dolor de cabeza	4	3	2
Hipertensión	2	2	1

N refleja a los pacientes aleatorizados y tratados de siete estudios clínicos

*La dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg diarios

*reportadas en el ≥2% de los pacientes con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y ≥1% de los reportes para placebo.

**La dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea es de 5 mg dos veces al día (ver Posología y Modo de Administración).

A continuación se indican otras reacciones adversas que tuvieron lugar en estudios abiertos de extensión y controlados.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Infecciones e infestaciones: diverticulitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos del sistema nervioso: parestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos, congestión sinusal, enfermedad intersticial pulmonar (casos limitados a pacientes con artritis reumatoidea y a veces fatales).

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dispepsia, vómitos, gastritis, náuseas

Trastornos hepato biliares: esteatosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, eritema, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor musculoesquelético, artralgia, tendinitis, inflamación articular

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga, edema periférico

Experiencia Clínica en Pacientes sin Tratamiento previo con Metotrexato

El Estudio AR-VI fue un ensayo clínico controlado con activo en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato (ver *Estudios Clínicos*). La experiencia de seguridad en estos pacientes fue consistente con los Estudios AR-I-V.

Artritis psoriásica

XELJANZ (tofacitinib) se estudió en 2 ensayos clínicos de fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA)

Aunque se han estudiado varias dosis, la dosis recomendada de XELJANZ (tofacitinib) es de 5 mg dos veces al día. No se recomienda tofacitinib 10 mg dos veces al día para el tratamiento de la artritis psoriásica (ver *Posología y Modo de Administración*). El estudio APs-I (NCT01877668) tuvo una duración de 12 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a un DMARD no biológico y que no habían recibido tratamiento previo con un bloqueador de TNF. El estudio APs-I incluyó un período de 3 meses controlado con placebo y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El estudio APs-II (NCT01882439) tuvo una duración de 6 meses e incluyó pacientes que tenían una respuesta inadecuada a al menos un bloqueador de TNF aprobado. Este ensayo clínico incluyó un período de 3 meses controlado con placebo. En estos ensayos clínicos combinados de Fase 3, 238 pacientes fueron aleatorizados y tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día y 236 pacientes fueron aleatorizados y tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Se requirió que todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieran tratamiento con una dosis estable de un DMARD no biológico [la mayoría (79%) recibió metotrexato]. La población de estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ (tofacitinib) (474 pacientes) incluyó 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes al inicio del estudio. El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratada con XELJANZ (tofacitinib) fue consistente con el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis reumatoidea.

Colitis Ulcerosa

XELJANZ (tofacitinib) se ha estudiado en pacientes con CU activa moderada a severa en 4 ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (CU-I, CU-II, CU-III y rango de dosis de CU-V) y un estudio de extensión a largo plazo abierto (CU-IV) (ver *Estudios Clínicos*). Las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg dos veces al día de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ más que las informadas en pacientes que recibieron placebo en los ensayos clínicos de inducción o mantenimiento fueron: nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, erupción cutánea, diarrea y herpes zoster.

Ensayos de inducción (Estudios CU-I, CU-II y CU-V):

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ (tofacitinib), 10 mg dos veces al día y $\geq 1\%$ mayor que la informada en pacientes que recibieron placebo en los 3 ensayos de inducción fueron: cefalea, nasofaringitis, niveles elevados de colesterol, acné, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y pirexia.

Prueba de mantenimiento (Estudio CU-III)

Las reacciones adversas frecuentes informadas en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ mayor que las informadas en pacientes que reciben placebo se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Reacciones Adversas frecuentes* en pacientes con CU durante el Estudio de Mantenimiento (Estudio CU-III)

Término preferido	XELJANZ (tofacitinib) 5 mg dos veces al día	XELJANZ (tofacitinib) 10 mg dos veces al día	Placebo
	N = 198 (%)	N = 196 (%)	N = 198 (%)
Nasofaringitis	10	14	6
Niveles de colesterol aumentados**	5	9	1
Cefalea	9	3	6
Infección del tracto respiratorio superior	7	6	4

Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre	3	7	2
Prurito	3	6	4
Diarrea	2	5	3
Herpes zoster	1	5	1
Gastroenteritis	3	4	3
Anemia	4	2	2
Naúseas	1	4	3

* reportado en $\geq 4\%$ de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de XELJANZ (tofacitinib) y $\geq 1\%$ mayor que el reportado para placebo.

** incluye hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de colesterol en la sangre, dislipidemia, aumento de triglicéridos en la sangre, aumento de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad anormales o aumento de lípidos.

En el estudio de extensión a largo plazo, se observaron con mayor frecuencia tumores malignos (incluidos cánceres sólidos, linfomas y NMSC) en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día (ver *Advertencias y Precauciones*). Se informaron cuatro casos de embolia pulmonar en pacientes que tomaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, incluida una muerte en un paciente con cáncer avanzado (ver *Advertencias y Precauciones*).

Las reacciones adversas dependientes de la dosis observadas en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con 5 mg dos veces al día, incluyen las siguiente: infecciones por herpes zoster, infecciones graves y NMSC (ver *Advertencias y Precauciones*).

Experiencia Postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de XELJANZ (tofacitinib). Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento (se han observado eventos como angioedema y urticaria).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis con tofacitinib. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para detectar signos y síntomas de reacciones adversas.

En un estudio en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de tofacitinib disminuyeron más rápidamente durante el período de hemodiálisis y la eficiencia del dializador, calculadas como el clearance del dializador/flujo sanguíneo que ingresaba al dializador, fue alta [media (SD) = 0,73 (0,15)]. Sin embargo, debido al importante clearance no renal de tofacitinib, la fracción de eliminación total que se produce mediante hemodiálisis fue pequeña, y por lo tanto limita el valor de la hemodiálisis para el tratamiento de una sobredosis con XELJANZ (tofacitinib).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACIÓN

Conservar entre 20^o - 25^oC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento contiene lactosa.

PRESENTACIONES

XELJANZ (tofacitinib) se presenta en envases que contienen 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.134

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Acondicionado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico y/o Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

País de procedencia: Puerto Rico y/o Bélgica.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: _____

LPD: 31/Ene/2020



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138

LLD_Arg_USPIv19&EUSPC_12Dec2019-31Ene2020&Version 125.0_v1

Página 38 de 38



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-42765457- PFIZER - Prospectos XELJANZ - Certificado N57.134

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.06 16:02:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 16:02:12 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

XELJANZ XR TOFACITINIB 11 MG Comprimidos recubiertos de liberación extendida “CONSULTE A SU MÉDICO”

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Composición

Cada comprimido recubierto de XELJANZ XR contiene: Tofacitinib (como citrato) 11 mg.

Excipientes: sorbitol, hidroxietilcelulosa, copovidona, estearato de magnesio, acetato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa 2910, dióxido de titanio, triacetina, óxido rojo de hierro.

¿Qué es lo más importante que yo debería saber acerca de XELJANZ XR-Tofacitinib?

No tome XELJANZ XR-Tofacitinib:

- si es alérgico al tofacitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver Composición)
- si tiene una infección grave como infección de la sangre o tuberculosis activa
- si se le ha informado de que tiene problemas de hígado graves, como cirrosis (cicatrices en el hígado)
- si está embarazada o en período de lactancia

Por favor, contacte con su médico si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores.

XELJANZ XR-Tofacitinib puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

1- Infecciones serias:

XELJANZ XR-Tofacitinib es un medicamento que afecta el sistema inmunitario.

XELJANZ XR-Tofacitinib puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Algunas personas pueden contraer infecciones serias mientras toman XELJANZ XR-Tofacitinib, como tuberculosis e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden esparcir por todo el organismo.

Algunas personas murieron debido a estas infecciones.

- Su médico debe realizarle una prueba de detección de tuberculosis antes de iniciar y durante el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib.
- Su médico debe controlarlo atentamente para detectar signos y síntomas de infección por tuberculosis durante el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib.

No debe empezar a tomar XELJANZ XR-Tofacitinib si tiene algún tipo de infección salvo que su médico le diga que está bien que lo haga. Puede tener un riesgo mayor de presentar Herpes zoster.

Las personas que toman dosis altas (10 mg dos veces al día) de tofacitinib tienen un riesgo mayor de generar infecciones serias y herpes.

Antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib debe informarle a su médico si:

- Piensa que tiene una infección o tiene síntomas de infección, como:
 - Fiebre, sudoración, o escalofríos;
 - Dolor muscular;
 - Tos;
 - Dificultad para respirar;
 - Expectoración de flemas amarillentas, verdosas o con sangre;
 - Pérdida de peso;
 - Sensación de calor en la piel, enrojecimiento, dolor cutáneo o ampollas en el cuerpo;
 - Diarrea o dolor en el estómago;
 - Sensación de ardor al orinar o necesidad de orinar con más frecuencia de lo normal;
 - Sensación de mucho cansancio.
- Está recibiendo tratamiento por una infección.
- Contrae muchas infecciones o tiene infecciones que regresan continuamente.
- Tiene diabetes, enfermedad pulmonar crónica, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas afecciones tienen más probabilidades de contraer infecciones.
- Tiene tuberculosis, o ha estado en contacto directo con alguien que tiene tuberculosis.
- Tiene o tuvo hepatitis B o C.

Después de iniciar el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib, llame a su médico de inmediato si tiene síntomas de infección. XELJANZ XR-Tofacitinib puede aumentar sus probabilidades de contraer infecciones o empeorar una infección que Ud. tenga.

2- Mayor riesgo de muerte en personas de 50 años de edad y mayores con Artritis Reumatoidea que tienen al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y que están tomando una dosis más alta que la recomendada de XELJANZ XR - Tofacitinib:

La dosis recomendada en pacientes con -Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica es XELJANZ XR – Tofacitinib 11 mg una vez al día.

3- Cáncer y problemas del sistema inmunitario:

XELJANZ XR-Tofacitinib puede aumentar su riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona su sistema inmunitario.

- Los pacientes que toman XELJANZ XR-Tofacitinib pueden presentar linfoma y otros tipos de cáncer, incluido cáncer de piel. Las personas que toman dosis altas (10 mg dos veces al día) de tofacitinib tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de piel. Debe informar a su médico si tuvo algún tipo de cáncer.
- Algunas personas que tomaron XELJANZ XR-Tofacitinib con otros medicamentos indicados para evitar el rechazo de órgano después de un trasplante renal tuvieron problemas con el crecimiento descontrolado de glóbulos blancos (trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus Epstein Barr).

4- Coágulos de sangre en los pulmones

Los coágulos de sangre en los pulmones (embolismo pulmonar, EP), en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) y arterias (trombosos arterial) han ocurrido con mayor frecuencia en pacientes con Artritis Reumatoidea de

50 años de edad o mayores que tienen al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (CV) y toman una dosis más alta que la recomendada de XELJANZ XR - Tofacitinib. La dosis recomendada en pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica es XELJANZ XR – tofacitinib 11 mg una vez al día. También se han producido coágulos de sangre en los pulmones en pacientes con colitis ulcerosa. Algunas personas han muerto por estos coágulos de sangre.

- Deje de tomar XELJANZ XR - tofacitinib e informe de inmediato a su médico si presenta signos y síntomas de un coágulo de sangre, como falta de aliento repentino o dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de la pierna o el brazo, dolor o sensibilidad en las piernas, o enrojecimiento o decoloración en la pierna o en el brazo.

5- Úlceras o perforaciones en el estómago o intestino.

- Debe informarle a su médico si tuvo diverticulitis (inflamación de partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o intestino. Algunas personas que toman XELJANZ XR-Tofacitinib pueden presentar úlceras en el estómago o el intestino. Esto sucede con mayor frecuencia en personas que también toman antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides o metotrexato.
- Debe informarle a su médico de inmediato si tiene fiebre y dolor en la zona del estómago que no desaparecen, y algún cambio en los hábitos intestinales.

6- Reacciones Alérgicas

- Los síntomas como hinchazón de los labios, la lengua, la garganta o urticaria (ronchas en la piel que a menudo causan picazón), pueden significar que está teniendo una reacción alérgica en pacientes que toman XELJANZ XR-Tofacitinib. Algunas de estas reacciones fueron graves. Si se produce cualquiera de estos síntomas mientras toma XELJANZ XR-Tofacitinib, deje de tomar XELJANZ XR-Tofacitinib y llame a su médico de inmediato.

7- Cambios en determinados resultados de los análisis de laboratorio clínico.

Su médico debe realizarle análisis de sangre antes de que empiece a recibir XELJANZ XR-Tofacitinib y mientras recibe XELJANZ XR-Tofacitinib a fin de controlar la aparición de los siguientes efectos secundarios:

- Cambios en los recuentos de linfocitos. Los linfocitos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.
- Recuentos bajos de neutrófilos. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir y eliminar las infecciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos. Esto podría significar que tiene anemia, que lo hace sentir débil y cansado.

Su médico debe controlar de manera rutinaria determinadas pruebas hepáticas.

No debe recibir XELJANZ XR-Tofacitinib si sus recuentos de linfocitos, neutrófilos o glóbulos rojos son demasiado bajos o si los valores de sus pruebas hepáticas son demasiado altos.

Su médico puede interrumpir su tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib por un tiempo si es necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.

También podría tener cambios en otros análisis clínicos, como sus niveles de colesterol en sangre. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlar sus niveles de colesterol entre 4 y 8 semanas después de que haya empezado a recibir XELJANZ XR-Tofacitinib y luego, según sea necesario. Es importante tener niveles de colesterol normales para mantener la buena salud del corazón.

Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.

QUE ES XELJANZ XR-TOFACITINIB Y PARA QUE SE UTILIZA

XELJANZ XR-Tofacitinib es un medicamento de venta bajo receta archivada, denominado inhibidor de la kinasa Janus (JAK)

XELJANZ XR-Tofacitinib es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa en quienes el metotrexato no fue eficaz o no ha sido tolerado.

XELJANZ XR-Tofacitinib es un medicamento utilizado para tratar adultos con artritis psoriásica en quienes el metotrexato o medicamentos similares denominados antirreumáticos no biológicos modificadores de la enfermedad (DMARDS por sus siglas en inglés) no fueron eficaces o no fueron tolerados.

XELJANZ XR-Tofacitinib es un medicamento utilizado para tratar adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Se desconoce si XELJANZ XR-Tofacitinib es seguro y eficaz en personas con hepatitis B o C.

XELJANZ XR-Tofacitinib no se recomienda para personas con problemas hepáticos graves. Se desconoce si XELJANZ XR-Tofacitinib es seguro y efectivo en niños.

ANTES DE USAR XELJANZ XR-Tofacitinib

Antes de comenzar a tomar XELJANZ XR-Tofacitinib, indique a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- Tiene una infección. Consulte la sección EFECTOS INDESEABLES.
- Tuvo historial de coágulos de sangre en las venas de sus piernas, brazos o pulmones, o coágulos en las arterias
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales.
- Tiene dolor en la zona del estómago (abdominal) o si le diagnosticaron diverticulitis o úlceras en el estómago o intestino.
- Ha tenido una reacción a tofacitinib o a alguno de los componentes de XELJANZ XR-Tofacitinib.
- Recibió una vacuna recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Las personas que toman XELJANZ XR-Tofacitinib no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados.
- Las personas que toman XELJANZ XR-Tofacitinib pueden recibir vacunas que no sean a virus vivos atenuados.
- Piensa quedar embarazada o está embarazada. XELJANZ XR-Tofacitinib puede afectar la fertilidad de las mujeres. Se desconoce si es reversible luego de tomar XELJANZ XR-Tofacitinib. Se desconoce si XELJANZ XR-Tofacitinib puede causarle daño al feto.
- Piensa amamantar o está en período de lactancia. Ud. y su médico deben decidir si tomará XELJANZ XR-Tofacitinib o amamantará. No debe hacer las dos cosas. Luego de detener el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib, no comenzar a amamantar hasta 36 horas luego de su última dosis de XELJANZ XR-Tofacitinib.

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos de venta bajo receta, los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. XELJANZ XR-Tofacitinib y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y provocar efectos secundarios.

Debe informarle a su médico si usa los siguientes medicamentos, en particular:

- Cualquier otro medicamento para tratar la artritis reumatoidea o la artritis psoriásica. No debe tomar tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept, anakinra, certolizumab, golimumab, ustekinumab, secukinumab, vedolizumab, azatioprina, ciclosporina ni otros medicamentos inmunosupresores mientras tome XELJANZ XR-Tofacitinib. Si toma XELJANZ XR-Tofacitinib con estos medicamentos, puede aumentar su riesgo de contraer infecciones.

- Medicamentos que afectan el funcionamiento de determinadas enzimas hepáticas. Consulte a su médico si no está seguro de que su medicamento sea uno de los anteriores.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su médico o al farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

COMO USAR XELJANZ XR-TOFACITINIB

Tome XELJANZ XR-Tofacitinib exactamente como se lo indique su médico.

- Tome XELJANZ XR-Tofacitinib una vez al día, con o sin alimentos.
- Para el tratamiento de Artritis psoriásica, tome XELJANZ XR-Tofacitinib en combinación con metotrexato, sulfasalazina o leflunomida, de acuerdo a las indicaciones de su médico.
- Ingiera los comprimidos de XELJANZ XR-Tofacitinib enteros e intactos. No deben triturarse, partirse ni masticarse.
- Cuando tome XELJANZ XR-Tofacitinib puede ver algo en las heces que parece un comprimido. Se trata del revestimiento vacío que queda después de que el organismo absorbe el medicamento.
- Si toma más comprimidos de los que debe, llame a su médico o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

EFECTOS INDESEABLES

XELJANZ XR-Tofacitinib puede causar efectos secundarios serios, incluidos:

- Activación de la infección por el virus de la hepatitis B o C en personas que transportan el virus en la sangre. Si es portador del virus de la hepatitis B o C (virus que afectan el hígado), el virus se puede activar mientras usa XELJANZ XR-Tofacitinib. Su médico puede realizarle análisis de sangre antes de que empiece a tomar XELJANZ XR-Tofacitinib y durante el tratamiento con XELJANZ XR-Tofacitinib.

Debe informar a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por el virus de la hepatitis B o C:

- Sensación de cansancio;
- Aspecto amarillento de la piel o los ojos;
- Poco apetito o falta de apetito;
- Vómitos;
- Heces color arcilla;
- Fiebre;
- Escalofríos;
- Malestar estomacal;
- Dolor muscular;
- Orina oscura;
- Erupción cutánea.

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ XR-Tofacitinib en pacientes con Artritis Reumatoidea y Artritis Psoriásica incluyen:

- Infecciones de las vías respiratorias altas (resfrío común, infecciones sinusales);
- Cefalea;
- Diarrea;
- Congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis)
- Presión alta

Los efectos secundarios comunes de XELJANZ XR-Tofacitinib en pacientes con Colitis Ulcerosa incluyen:

- Congestión nasal, dolor de garganta, secreción nasal (nasofaringitis)

- Aumento de los niveles de colesterol
- Dolor de cabeza
- Infecciones de las vías respiratorias altas (resfrío común, infecciones sinusales)
- Aumento de los niveles de enzimas del músculo
- Erupción
- Diarrea
- Herpes zoster

Indique a su médico si presenta cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XELJANZ XR-Tofacitinib. Para más información, pregunte a su médico.

PRESENTACIONES

XELJANZ XR-Tofacitinib se presenta en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura entre 20 °C y 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento no contiene lactosa.

Información general sobre la administración segura y efectiva de XELJANZ XR-Tofacitinib.

En ocasiones los medicamentos son recetados para otros fines que los indicados en el prospecto para el paciente. No consuma XELJANZ XR-Tofacitinib para una afección para la cual no fue recetado. No les dé XELJANZ XR-Tofacitinib a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.134
Elaboración y acondicionamiento primario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, Puerto Rico.
Acondicionamiento secundario: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.
Procedencia: Puerto Rico.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Fecha última revisión: _____

LPD: 31/Ene/2020



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138

LLD_Arg_USPIv19&EUSPC_12Dec2019-31Ene2020&Version 125.0_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-42765457- PFIZER - Inf pacientes XELJANZ XR - Certificado N57.134.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.06 16:02:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 16:02:45 -03:00